E 2159

REFERATIVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

# Farmacia

REVISTA A SOCIETAȚII DE FARMACIE

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

Redactor responsabil : prof. D. GR. COSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. dr. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMAȘDAN

**MEMBRI :**

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILEV

1

IANUARIE – MARTIE 1981

# CONTENTS


Pag.

V. Năstasă, Elena Sîrghie, Rodica Cuciureanu — *The Study of Pesticide Pollution of Some Medicinal Plants in Moldovia during the Last Years* . . . . . 1

D. Cţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Elena Bădău — *Synthesis of Some New Thiourea N,N'-Disubstitute Derivatives with an Eventual Pharmacodynamic Activity* . . . . . 7

Zenaida Cojocaru, Gh. Dănăilă, L. Th. Zaiţ — *Investigations on the Methylxanthine Series.* Note I. *1,3-Dimethylxanthine-7-Propionic Acid Hydrazidones* . . . . . 13

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, G. Gherasim, V. Clipa — *Study Concerning the Availability of Nistatin from Solid Dispersions with Polyvinylpyrolidon, in Fluid Pharmaceutical Products.* Note II. . . . . 19

Doina Albulescu, Constantina Gavrilă-Dinu — *Investigations on the Anticyanoside Content of* Salvia splendens Ker-Gawl *Flowers* . . . . 25

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Cornelia Stoica, Elena Cristea — *Contributions to the Physicochemical Study of Some Drugs of the 1,4-Benzodiazepin Class. V. Spectrophotometric Determination in UV Light of Oxazepam in the Blood and Urine* . . . . . 31

Maria Magdalena Molnar, I. Popa — *Chromatographic Study of Some Cardenolid Glycozides* . . . . . 37

Viorica Istudor, Monica Mărţoiu, I. Bădescu — *Study for the Preparation of an „Instant" Type Product (Ulcovex) for Gastric and Duodenal Ulcers.* Note I. *Contributions to the Chemical Study of Calendulae flores Products, Preparation of the „Instant" type Extract and Determination of the Control Methodology* . . . . . 41

Viorica Istudor, Aurelia Cristea, D. Lupuleasa — *Study of New Formulas for Gastric Teas* . . . . . 49

Aurelia Cristea — *Investigations on the Local Anaesthetic Action of Some 2 (p-X-phenyl)-5-4-4-(β-diethylamino-carbetoxi)-thiazols* . . . . . 55

Doina Calotescu, Ileana Ungureanu — *A New Method for the Determination of Izoniazide in Non-aqueous Medium* . . . . . 61

**Reviews**

**Reports**

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

*Farmacia* REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXIX IANUARIE | MARTIE 1981

# Studiul poluării cu substanțe fitofarmaceutice (pesticide) a unor plante medicinale de pe teritoriul Moldovei, în ultimii ani

**V. Năstasă, Elena Sîrghie, Rodica Cuciureanu**

Disciplina chimie sanitară, Facultatea de farmacie, Iași

Utilizarea pesticidelor de sinteză în combaterea dăunătorilor în agricultură sau în distrugerea ectoparaziților și a vectorilor unor boli infecțioase a dus la impregnarea tuturor elementelor de mediu — apă, aer, sol, plante, produse alimentare, organisme acvatice și terestre, inclusiv organismul uman — cu aceste substanțe, a căror toxicitate a fost dovedită cu prisosință (3, 5).

Plantele medicinale, din culturi sau flora spontană, provenite din acest mediu, parțial alterat, pot conține unele pesticide în concentrații variabile ; acestea fiind utilizate în terapeutică ca atare sau ca materie primă a unor medicamente devin unul din principalele riscuri de poluare a medicamentului, cu repercusiuni nefavorabile asupra organismului uman (2).

Pornind de la aceste observații, precum și de la faptul că literatura indigenă este carențată în date privind poluarea cu pesticide a plantelor medicinale, am extins aceste cercetări și la plantele medicinale, pentru a întregi studiile noastre anterioare cu privire la poluarea mediului ambiant cu pesticide.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În acest scop, în anii 1977, 1978 și 1979, au fost analizate 53 de probe, 33 de probe și respectiv 37 de probe de plante medicinale, provenite din flora spontană și culturi din cîteva județe din Moldova.

În aceste plante s-au determinat, după uscare, pesticidele organoclorate — D.D.T., D.D.E. şi HCH — şi pesticidele organofosforice paration şi metilparation, prin metoda cromatografiei, în faza gazoasă folosind coloana SE—30 (3%) şi QFI (10%) la 175°C (1, 4).

S-a stabilit în prealabil cromatograma etaloanelor pesticidelor cercetate, care este prezentată în fig. 1.

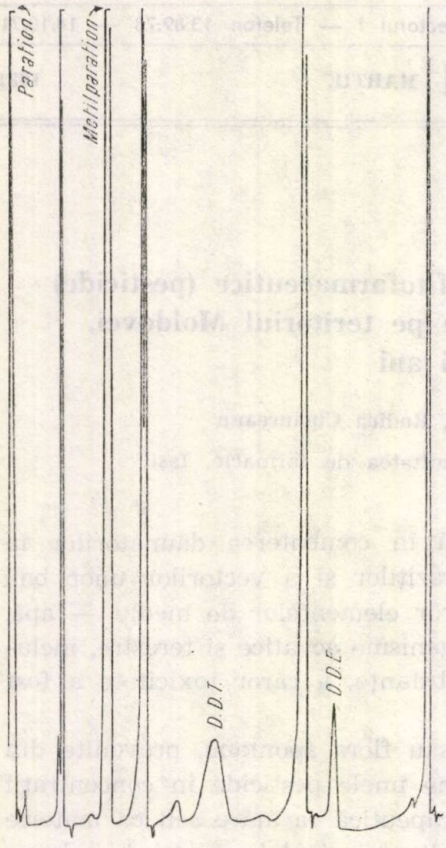



*Fig. 1* — Cromatograma etaloanelor pesticidelor cercetate.

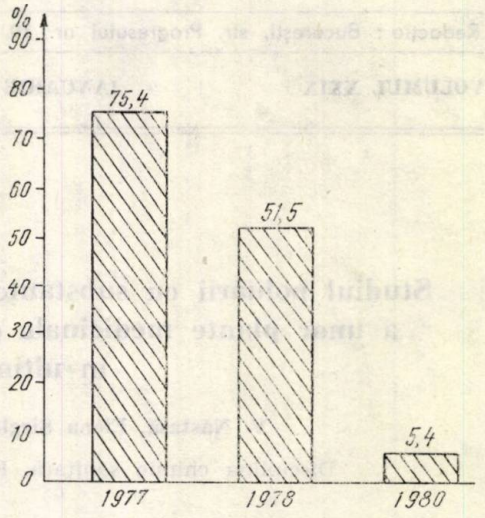



*Fig. 2* — Prezenţa pesticidelor în plante medicinale (exprimată în %) în anii 1977, 1978, 1979.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din analizele efectuate în anii 1977, 1978 şi 1979, s-a constatat prezenţa pesticidelor cercetate în proporţii mai crescute în 1977 (75,4%), mai scăzute în anul 1978 (51,1%) şi mult mai scăzute în anul 1979 (5,4%), datorită utilizării acestor substanţe în mod mult mai raţional în ultima perioadă de timp (fig. 2).

Denumirile plantelor medicinale în care au fost prezente pesticide sînt înscrise în tabelul I, în care se redau totodată pesticidele şi frecvenţa lor.

Din acest tabel reiese că cea mai mare frecvenţă o prezintă parationul şi metilparationul şi cea mai scăzută o prezintă D.D.T., D.D.E. şi HCH, datorită tendinţei actuale tot mai pronunţată de înlocuire a pesticidelor organoclorate prin pesticide organofosforice cu acţiune toxică de şoc, dar cu remanenţă mai redusă în mediul ambiant.

*Tabelul I*

**Prezența unor pesticide în plantele medicinale analizate în perioada 1977, 1978 și 1979**

| Nr. crt. | Denumirea plantei medicinale | DDT | DDE | HCH | Paration | Metil-paration | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Florea Sambuci | p | p | — | p | p | |
| 2 | Florea Malvae | p | p | — | p | — | |
| 3 | Flores Trifolii rubri | — | — | p | — | — | |
| 4 | Flores Crataegi | — | — | p | — | — | |
| 5 | Flores Tiliae argenteae | p | — | — | — | — | |
| 6 | Flores Chamomillae | — | — | p | — | — | |
| 7 | Flores Trifolii albi | — | — | p | — | — | |
| 8 | Flores Acaciae | — | — | p | — | — | |
| 9 | Flores Betulae | p | — | — | — | — | |
| 10 | Flores Tiliae officinalis | — | — | — | p | p | |
| 11 | Herba Leonuri | — | p | — | p | p | |
| 12 | Secale cornutum | p | p | — | — | — | |
| 13 | Herba Serpylli | — | — | — | p | p | |
| 14 | Cortex Frangulae | p | — | — | p | p | |
| 15 | Herba Millefolii | — | — | — | p | p | |
| 16 | Folium Urticae | — | — | p | — | — | |
| 17 | Stipes Cerasorum | — | — | p | — | — | |
| 18 | Flores Callendulae offic. | — | — | — | p | p | |
| 19 | Herba Serpylli | — | — | — | p | p | |
| 20 | Mentha sp. | — | — | — | p | p | |
| 21 | Mentha sp. | — | — | — | p | p | |
| 22 | Malva glabra | — | — | — | p | p | |
| 23 | Mentha sp. | — | — | — | p | p | |
| 24 | Folia Betulae | — | — | — | p | p | |
| 25 | Plantago sp. | — | — | — | p | p | |
| 26 | Tilia cordata | — | — | — | p | p | |
| 27 | Matricaria Chamomilla | — | — | — | p | p | |
| 28 | Sambucus nigra | — | — | — | p | p | |
| 29 | Sambucus nigra | — | — | — | p | p | |
| 30 | Folia Betulae | — | — | — | p | p | |
| 31 | Flores Robiniae | — | — | — | p | p | |
| 32 | Folia Juniperi | — | — | — | p | p | |
| 33 | Tilia cordata | — | — | — | p | p | |
| 34 | Stipites Cerasorum | — | — | — | p | p | |
| 35 | Leonurus cardiaca | — | — | — | p | p | |
| 36 | Tussilago farfara | — | — | — | p | p | |
| 37 | Tussilago farfara | — | — | — | p | p | |
| 38 | Hypericum perforatum | — | — | — | p | p | |
| 39 | Hypericum perforatum | — | — | — | p | p | |
| 40 | Sambucus nigra | — | — | — | p | p | |
| | Nr. probe ce conțin pesticide | 6 | 4 | 6 | 32 | 30 | 40 |
| | % din totalul probelor analizate | 4,83 | 3,26 | 4,83 | 26,01 | 24,39 | |

În plantele medicinale analizate se remarcă prezența unui singur pesticid sau a mai multor pesticide, așa cum reiese din tabelul II.

Din acest tabel rezultă că marea majoritate a plantelor medicinale conțin un singur pesticid (28 de probe), fără a neglija faptul că unele din ele cumulează 2, 3 și chiar 4 pesticide, cu reprezentare proporțională diferită.

În vederea stabilirii proporției fiecărui pesticid din totalul de pesticide în cazul unei plante medicinale ce conține mai multe pesti-

*Tabelul II*

**Repartiţia probelor după numărul pesticidelor conţinute**

| Nr. probe analizate | Nr. probe cu pesticide | | | | Total probe |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 pesticid | 2 pesticide | 3 pesticide | 4 pesticide | |
| 123 | 29 | 8 | 2 | 1 | 40 |

cide, s-a calculat de pe cromatogramă aria picurilor respective prin metoda analitică clasică, prin determinarea coordonatelor conturului acestora. În fig. 3 redăm exemplu cu o plantă ce conţine 3 pesticide (D.D.T., D.D.E. şi paration).

Din această figură reiese că D.D.T.-ul reprezintă cea mai mare parte din totalul pesticidelor găsite în planta analizată — 90%, D.D.E.

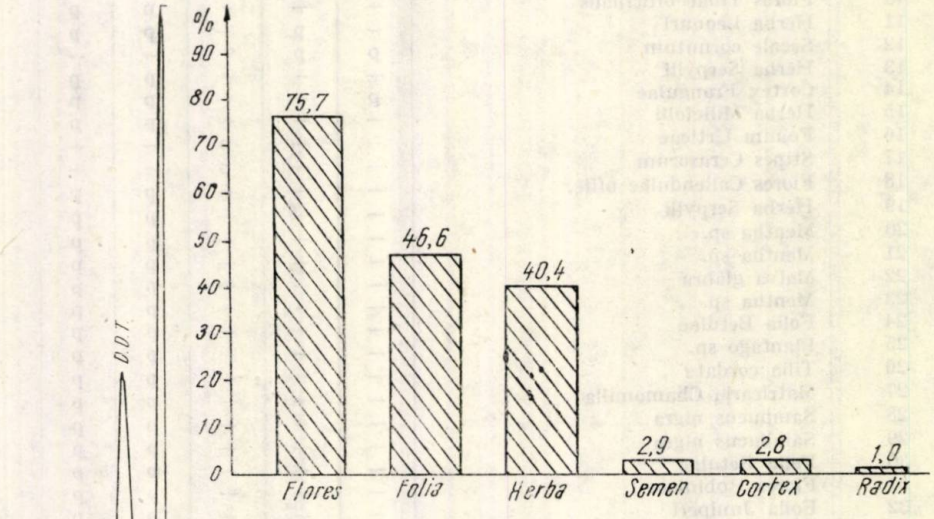
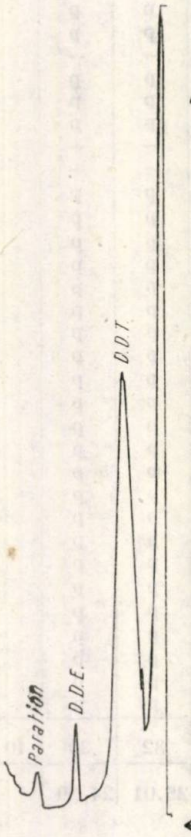



*Fig. 4 — Procente de droguri ce conţin pesticid.*




←——*Fig. 3 — Flores Malvae*

— 8% şi 2% parationul, datorită persistenţei mai mari, în general, a pesticidelor organoclorate în probele analizate.

Ţinînd seama că plantele sau unele părţi ale plantelor au utilizare directă sau indirectă în scop terapeutic, constituind de cele mai multe ori principala sursă de materii prime, s-a analizat impregnarea cu pesticide a acestor părţi din plantă şi s-au clasificat din acest punct de vedere (fig. 4).

Din această figură se constată că probele ce reprezintă *Flores, Folia* și *Herba* conțin în proporție de 75,5%, 46,6% și respectiv 40,6% pesticide, în timp ce probele ce reprezintă *Semen, Cortex* și *Radix* conțin pesticide în proporție doar de 2,9%, 2,8% și respectiv 1%.

## CONCLUZII

— S-a cercetat prezența unor pesticide organoclorate și organofosforice în probe de plante medicinale provenite din unele județe din Moldova, în anii 1977, 1978 și 1979.

— Determinările au fost efectuate pe plante uscate prin metoda cromatografiei în faza gazoasă.

— S-a remarcat prezența D.D.T.-ului, D.D.E.-ului, HCH-ului, paration-ului și metilparationului în procente crescute în 1977 (75,4%) și mult mai scăzute în 1979 (5,4%).

— Dintre pesticidele cercetate cea mai mare frecvență o prezintă paration-ul și cea mai scăzută D.D.E.-ul.

— S-a constatat că majoritatea plantelor medicinale conțin un singur pesticid și o mică parte din acestea conțin 2, 3 și 4 pesticide ;

— Procentajul cel mai crescut din probe analizate ce conțin pesticide îl reprezintă *Flores, Folia* și *Herba* (75,5—40,6%) și cel mai scăzut îl reprezintă probele *Cortex* (2,8%) și *Radix* (1%).

Prezența și persistența acestor substanțe în plante medicinale prezintă un important risc de poluare a medicamentului, cu influențe nefavorabile asupra organismului uman.

## BIBLIOGRAFIE


1. FLUM IRA — *J. pharm. Sci.*, 1978, 1, 1—11.
2. NĂSTASĂ V., DRAGOMIR B., SÎRGHIE ELENA — Studiul gradului de impregnare al plantelor medicinale cu pesticide utilizate în agricultură, vol. Simp. „Aspecte actuale ale medicamentului", 1977, Iași, pp. 192—196.
3. SABOTINI ANNA GLORIA, SAVIGNI GLORIA — *Quaderni di merceologia*, 1977, 16, II, 162—168.
4. SLADE P. — *J. Ass. Off. Anal. Chem.*, 1976, 59, 894—910.
5. VALANGE B. — *Parasitica (Gembloux)*, 1974, *30*, 1, 12—21.



Articol intrat în redacție la 18.IV.1980

Indicele de clasificare : 614.71/.76:615.777/.778:615.32

# REFERAT

NOI ALCALOIZI IZOLAȚI DIN PAPAVER BRACTEATUM LINDLEY, **H. G. Theuns, C. A. Salemink,** J. pharm. belg. 1980, 35, 2, 122—132

Genul *Papaver* cuprinde circa 100 de specii, răspîndite în zonele temperate ale emisferei nordice. Genul este clasificat în 9 secțiuni, bazate pe proprietăți taxonomice. Derivații de morfină se găsesc în două secțiuni (Mecone și Oxytona) *Papaver bracteatum* (Oxytona) conține o serie de alcaloizi care nu se găsesc în *P. somniferum*, fiind menționați în lucrare, împreună cu structurile lor chimice. *P. bracteatum* conține multă tebaină din care, prin sinteză, se obține codeina. Alături de tebaină se poate găsi sau nu alpinigenina. Planta preferă un climat uscat și altitudine. Ea înflorește în general în lunile mai sau iunie, după regiune.

În lucrare este prezentată biosinteza morfinei, în care se pleacă de la tirozină. De asemenea, sînt indicate scheme pentru obținerea codeinei din tebaină și fazele intermediare ale sintezei.

Culturile de *P. bracteatum* sînt viabile, planta putînd fi cultivată pe același loc mai mulți ani, pe cînd *P. somniferum* trebuie semănată în fiecare an pe un alt teren.

Studiile de viitor vor duce la descoperirea de noi alcaloizi, nemenționați pînă în prezent.

*I. Popa*

# Sinteza unor noi derivați N,N'-disubstituiți ai tioureei, cu eventuala activitate farmacodinamică

## Nota I

**D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Elena Bădău**

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *S-au preparat nouă derivați din seria N-fenil-N'-[2-(5-R-mercapto)-1,3,4,-tiadiazolil]-tiouree, care nu au fost găsiți citați în literatura de specialitate consultată.*

*Produșii rezultă prin reacția dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol și fenilizotiocinat în mediu de dimetilformamidă.*

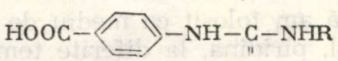
*Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H, N, S, iar structura acestora a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R.*

*Feniltiouree*

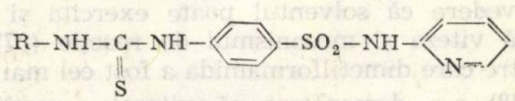
Literatura de specialitate din ultima vreme acordă o atenție deosebită derivaților de tiouree, pentru activitatea terapeutică variată, pe care o manifestă în diferite domenii : tuberculostatică (1—3), hipoglicemiantă (4), antitiroidiană (5), bacteriostatică (6), precum și antivirotică (7) etc.

S-au cercetat atît derivații disubstituiți simetric, cît și asimetric. Din prima categorie face parte tiocarlidul (4,4'-diizoamiloxi-tiocarbanilida) (8) la care, concomitent cu acțiunea tuberculostatică, s-a semnalat și o ușoară acțiune hipoglicemiantă, asemănătoare cu a sulfoniltioureilor (9).

Derivații disubstituiți asimetric au fost mai puțin studiați. Se cunosc numai produși cu următoarea structură (10) :



și (11) ;

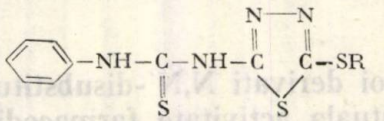


$R = -C_6H_4-CF_3$ (p), $-C_6H_4-OC_2H_5$ (p)

care au demonstrat o apreciabilă activitate antibacteriană.

Pe de altă parte, nucleul 1,3,4-tiadiazolic intră în constituţia unor sulfamide cu activitate bacteriostatică (12), diuretică (13, 14), hipoglocemiantă (15—17), a unor compuşi citostatici (18), antituberculoşi (19), fungicizi (20), insecticizi (20), ierbicizi (20) etc.

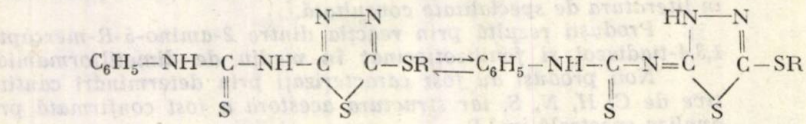
Ţinînd seama de aceste considerente, ne-am gîndit să unim în aceeaşi moleculă nucleul 1,3,4-tiadiazolic cu feniltioureea, pentru a obţine noi produşi de formulă generală :



$R = -CH_3,\ -C_2H_5,\ -nC_3H_7$ etc.

Am introdus pe nucleul tiadiazolic o grupare tioeterică, avînd în vedere importanţa funcţiei — SH în mecanismele biologice (21).

În urma cercetărilor întreprinse de noi cu privire la tautomeria amino-iminică, care poate avea loc la nucleul derivaţilor 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolici sintetizaţi şi publicaţi în alte lucrări (22), considerăm că poate exista atît forma amino, cît şi cea imino :



iar produşii obţinuţi sînt în funcţie de condiţiile diferite de lucru.

Cercetările în acest domeniu (23) confirmă rezultatele la care am ajuns anterior.

În literatura de specialitate se citează următoarele metode pentru prepararea tioureilor asimetric disubstituite :

*a)* Prin tratarea izotiocianaţilor arilici (24—26), aroilici şi heterociclici (20) cu arilamine substituite, în mediu de alcool, alcool-benzen, acetonă, piridină etc.

*b)* Prin tratarea unor cloruri acide cu arilamina substituită în prezenţa de tiocianat de amoniu, în mediu de acetonă (metoda Rist). În acest caz izotiocianatul de aroil se formează în timpul reacţiei (20).

În cadrul cercetărilor noastre am preparat derivaţi de tiouree N,N'-disubstituiţi, tratînd 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolii cu fenil-izotiocianat, în mediu de dimetilformamidă, ca urmare a tautomerizării în formă aminică a 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor.

Într-o primă etapă am folosit ca mediu de reacţie alcoolul metilic, etilic, acetona, benzenul, piridina, la diferite temperaturi şi perioade de încălzire, fără a obţine rezultate, probabil datorită bazicităţii mai slabe a 2-amino-5-R-mercapto-1.3,4-tiadiazolilor (22).

Avînd în vedere că solventul poate exercita şi acţiuni specifice care influenţează viteza şi mecanismul de reacţie (27), am încercat şi alţi solvenţi, dintre care dimetilformamida a fost cel mai potrivit.

Dealtfel (28) s-a demonstrat că vitezele reacţiilor bimoleculare variază foarte mult, cînd se trece de la un dizolvant protic la un dizolvant aprotic dipolar, în cazul nostru dimetilformamida.

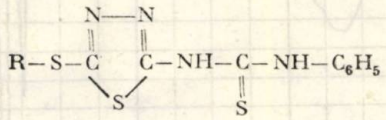
Pe de altă parte, logaritmul coeficientului de activitate al acesteia în raport cu apa pentru ionul sulfocian este mult mai mare — 3,0/—0.7.

Aceste considerente teoretice au fost confirmate practic de noi, în cadrul sintezei de tiourei N,N'-disubstituite.

Am obținut un număr de nouă compuși din seria N-fenil-N-[2-(5-R-mercapto)-1,3,4-tiadiazolil]-tiouree, pe care nu i-am găsit citați în literatura consultată.

În tabelul I sînt trecute formulele moleculare ale noilor compuși, randamentele, punctele de topire și rezultatele determinărilor cantitative (tabelul I).

*Tabelul I*



| Nr. crt. | R | Formula brută / Greutatea moleculară | $R_t$ % | P.t.°C / Solv. de cristalizare | N% c/g | S% c/g |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $-CH_3$ | $C_{10}H_{10}N_4S_3$ / 282,36 | 69 | 210° DMSO | 19,83 / 19,70 | 34,06 / 34,30 |
| 2 | $-C_2H_5$ | $C_{11}H_{12}N_4S_3$ / 296,38 | 76 | 235° DMSO-etanol | 18,80 / 18,84 | 32,85 / 32,50 |
| 3 | $-n.C_3H_7$ | $C_{12}H_{14}N_4S_3$ / 310,46 | 60 | 205° DMSO-apa | 18,03 / 17,90 | 30,97 / 31,20 |
| 4 | $-i.\ C_3H_7$ | $C_{12}H_{14}N_4S_3$ / 310,46 | 64 | 199—201° DIOXAN-etanol | 18,03 / 17,98 | 30,97 / 31,18 |
| 5 | $-n.\ C_4H_9$ | $C_{13}H_{16}N_4S_3$ / 324,13 | 50 | 239° DMSO-etanol | 17,26 / 17,10 | 29,64 / 30,01 |
| 6 | $-i.\ C_4H_9$ | $C_{13}H_{16}N_4S_3$ / 324,43 | 59 | 237° DMSO-etanol | 17,26 / 17,21 | 29,64 / 29,58 |
| 7 | $-$ n. $C_5H_{11}$ | $C_{14}H_{18}N_4S_3$ / 338,51 | 58 | 203—204° Dioxan apă | 16,54 / 16,63 | 28,41 / 28,46 |
| 8 | $-i.\ C_5H_{11}$ | $C_{14}H_{18}N_4S_3$ / 338,51 | 67 | 192° DMF-etanol | 16,54 / 16,60 | 28,41 / 28,51 |
| 9 | $-CH_2C_6H_5$ | $C_{16}H_{14}N_4S_3$ / 358,45 | 63 | 160° DMF etanol | 15,62 / 15,59 | 26,83 / 26,49 |

După cum rezultă din tabel, valorile obținute la determinările cantitative (N, S) se încadrează în limitele erorilor experimentale admisibile.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală I.R. utilizînd tehnica pastilării în KBr.

Astfel, spectrele obținute au pus în evidență prezența în structura acestor compuși a diferitelor grupări caracteristice active în I.R.

În figurile 1 și 2 sînt prezentate unele spectrofotograme, celelalte fiind similare (figurile 1 și 2).

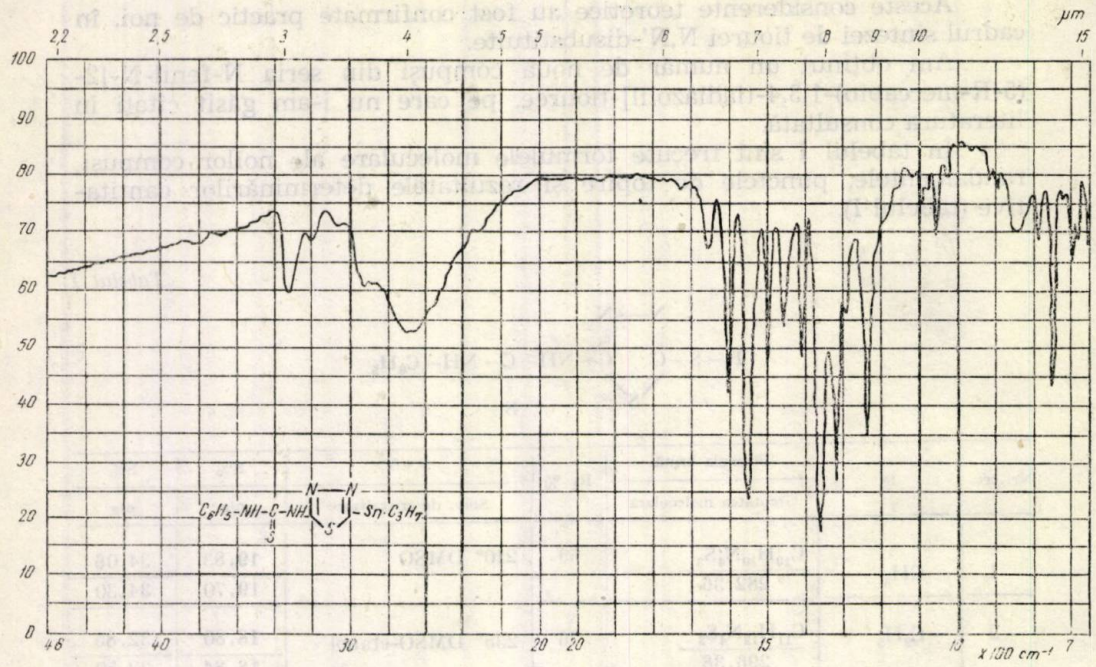

μm
2,2
2,5
3
4
5
5
6
7
8
9
10
15
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
46
40
30
20
20
15
10
7
x 100 cm⁻¹
C6H5-NH-C-NH-
N—N
Sn·C3H7

*Fig. 1*

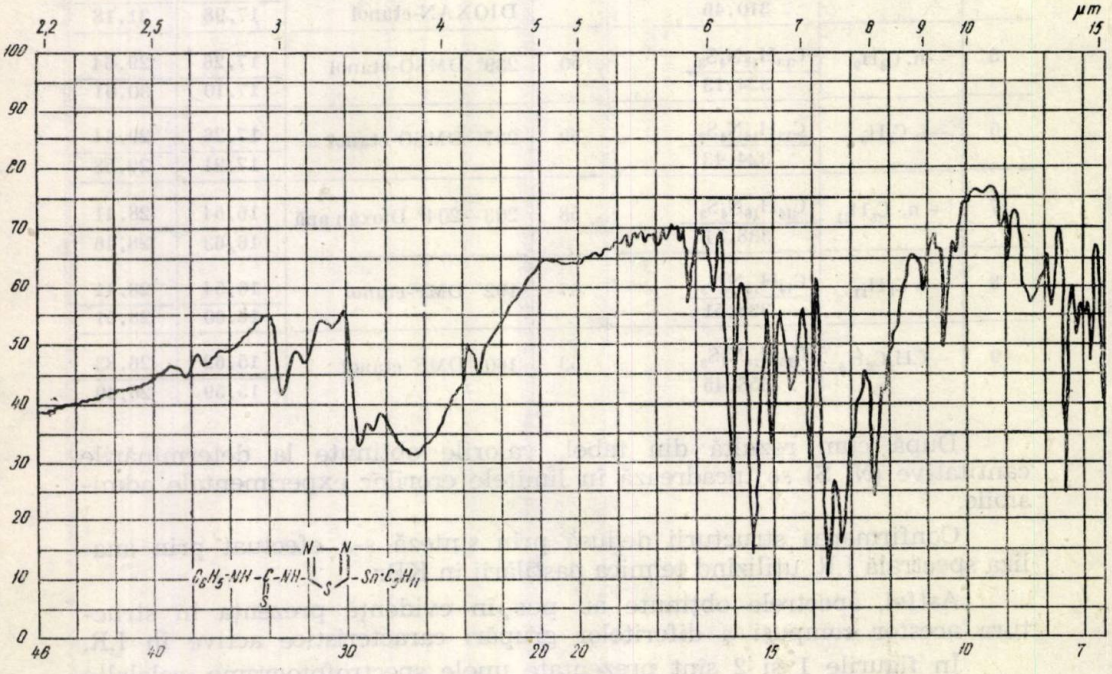

μm
2,2
2,5
3
4
5
5
6
7
8
9
10
15
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
46
40
30
20
20
15
10
7
C6H5-NH-C-NH-
N—N
Sn·C5H11

*Fig. 2*

În spectrele compușilor tiadiazolici substituiți, preparați de noi, se găsesc 3 benzi cuprinse în domeniul 1 590—1 560 $cm^{-1}$ (intensă), 1 400—1 410 $cm^{-1}$ și 1 230—1 250 $cm^{-1}$ (de intensitate medie), care pot fi atribuite celor 3 moduri de vibrație ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic (29).

Bandele de absorbție foarte slabe, care apar sub forma unor coturi la 3 220 $cm^{-1}$, sînt caracteristice vibrației de valență a grupării — NH — (30, 31).

Bandele de intensitate slabă de la 860 $cm^{-1}$ și cele din regiunea 600—700 $cm^{-1}$ le atribuim grupări — C — S — exociclice, în concordanță cu datele din literatură privind această grupare (31).

Bandele intense cuprinse între 1 510—1 650 $cm^{-1}$ sînt legate de existența în structura moleculară a grupării C=N ciclice (34).

Radicalii alchilici de la gruparea tioeterică apar sub forma unor bande intense, cuprinse între 1 310—1 350 $cm^{-1}$ (32, 33).

Radicalul fenil este pus în evidență prin benzile de intensitate slabă de la 690—710 $cm^{-1}$ și prin benzile intense de la 730 — 770 $cm^{-1}$ (32, 33).

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metoda indicată de noi în lucrări anterioare (35), iar fenilizotiocianatul obținut a corespuns datelor din literatură (36) p.f. = 120—121°/35 mm.

*N-fenil-N'-[2-(5-etil-mercapto)-1,3,4-tiadiazolil]-tiouree*

Într-o soluție de 1,71 g (0,01 moli) 2-amino-5-etil-mercapto-1,3,4-tiadiazol în 50 ml dimetilformamidă se adaugă 1,34 g (0,01 moli) fenilizotiocianat.

Se încălzește sub agitare timp de 1 1/2 h la temperatura de 100°. Soluția se concentrează în vid pînă la 30 ml, se lasă în repaus 24 de ore, după care precipitatul se filtrează și se purifică din dioxan cu cărbune.

Se obține 1,3 g ($R_t$ = 76%) compus 2 cu p.t. =235° (dioxan), pulbere amorfă, insolubilă în apă la rece, puțin solubilă la cald, solubilă în etanol, dioxan.

$C_{11}H_{12}N_4S_3$ N% calculat=18,80 S% calculat=32,85

(gr. mol.=296) N% găsit=18,84 S% găsit=32,50

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă.

## CONCLUZII

S-au preparat nouă derivați din seria N-fenil-N'-[2-(5-R-mercapto)-1,3,4-tiadiazolil]-tiouree, care nu au fost citați în literatura de specialitate consultată.

Produșii rezultă prin reacția dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și fenilzotiocianat în mediu de dimetilformamidă.

Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H, N, S, iar structura acestora a fost confirmată prin analiza spectrală în I.R.

Sinteza în această serie continuă.

## BIBLIOGRAFIE

1. MAYER R. L., EISMAN P. C., KONOPKA E. A. — *Proc. Soc. Expl. Biol. (N. Y.)*, 1953, 82, 769.
2. BUU-HOÏ NG. PH., XUONG D. — C. r., 1953, 237, 498.
3. MAYER R. L. — *Rev. méd. franc.*, 1941, 3.
4. TIWARI S. S., SWAROÖP A. — *J. ind. Chem. Soc.*, 1963, 40, 394.
5. * * * — *C. A. (N. Y.)*, 1942, 36, 7 042.
6. HARTER F., LITALIER F. — *Bull Soc. Path. exot.*, 1960, 53, 950—966.
7. * * * — Brevet brit., 980292/1962.
8. GULLERMAND L., FAVIER GETCOL — *Rev. Tuberc. (Paris)* — 1966, *30*, 3, 237—254.
9. BUNGEȚIANU GH. — *Ftiziologia*, 1969, 1, 5.
10. LUN DUC CUONG — *Biol. méd. (Paris)*, 1970, *LIX*, 6, 472—561.
11. BOUAH P. — Contribution a l'étude chimique et bactériologique de quelques nouvelles séries de thiourées, Thèse, Faculté de Science, Paris, 1968.
12. FRISK A. R. — *Acta med. scand.*, Suppl., 1943, 142, 1.
13. LAPIÈRE L. C. — *Farmaco. Ed. prat.*, 1960, 9, 547.
14. ROBLIN O. R., MILLER W. A. — *J. chem. Soc.*, 1950, 72, 400.
15. JANBON M., LAZERGES P. — *Montpellier méd.*, 1943, *23*, 24, 132.
16. LOUBATIÈRES A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1955, 241, 1 422.
17. LOUBATIÈRES A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1956, 241, 1 422.
18. LALEZARI J., SHARGHI N. — *J. Heterocyclic chem.*, 1966, 9, 336.
19. SCHRENS T. H. — *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 14.
20. OȚELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES — *Farmacia (Buc.)*, 1976, 2, 83.
21. OERIN S., OERIU I. — Grupările tiolice și rolul lor în biologie, Ed. Acad. R.S.R., 1977, *152*, 185, 191.
22. OȚELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 8, 485.
23. KOYAMADA K., MATSUI T. — *C. A. (N. Y.)*, 1972, *76*, 3, 1 455 m.
24. WAGNER W. A., WINKOLMANN E. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, *19*, 5, 719—730.
25. HAZAA A. A. B., OMAR A., MOSHEN M. E., RAGAB M. E. — *Pharmazie* 1973, *28*, 6, 364.
26. * * * — Brevet brit. 908 292/1962, C. A. 1963, 58, 12 464 m.
27. RĂILEANU M. — Rolul solvenților în reacțiile compușilor organici, Ed. Scrisul românesc, Craiova, 1976, pp. 28, 96, 202, 250, 301.
28. BADEA F. — Mecanisme de reacție în chimia organică, Ed. științifică, București, 1971, 156.
29. KATRITZKY A. R. — Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press Inc., New-York, 1963, 2, 232.
30. BELLAMY L. J. — The infrared Spectra of Complex Molecules, London, 1959, 95 și New York, 1966.
31. NAKANISHI KOJY — Infred absorption Spectroscopy-Practical Holden Day inc., Tokyo, 1964, 316.
32. AVRAM MARGARETA, MATEESCU GH. — Spectroscopia în infraroșu, Ed. tehnică, București, 1966, pp. 271—272.
33. POGANY H., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. stiințifică, București, 1972, pp. 113—114.
34. KOYAMADA R., MATSUI T. — C. A., 1972, 76, 3, 14, 551 m.
35. OȚELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 9, 525—532.
36. VOGEL A. J. — A text-book of practical organic chemistry, ed., 1959, 643.



Articol intrat în redacție la 7.IV.1980

Indicele de clasificare : 547.551.43


## SUMMARY


*D. Oțeleanu, Maria Agnes Dimitriu, Elena Bădău* — SYNTHESIS OF SOME NEW THIOUREA N.N'-DISUBSTITUTE DERIVATIVES WITH AN EVENTUAL PHARMACODYNAMIC ACTIVITY

Nine derivatives of the N-phenyl-N'-[2-(5-R-mercapto)-1,3,4-thiadiazolyl] -thiourea series, not mentioned in the speciality literature consulted, were prepared. The products resulted from the reaction between 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol and phenylisothiocyanate in dimethylformamide medium.

The new products were characterized by quantitative determination of C, H, N, S, and their structure confirmed by spectral analysis in IR light.

# Cercetări în seria metilxantinelor
## Nota I. Hidrazidone ale acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic

**Zenaida Cojocaru, Gh. Dănilă, L. Th. Zaiț**

Disciplina de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Iași

REZUMAT

*În cercetări anterioare autorii au constatat că hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic prezintă proprietăți antihistaminice și o toxicitate deosebit de scăzută. Pornind de la aceste premise au fost sintetizate 15 hidrazidone ale acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic, în vederea corelării structurii chimice cu acțiunea farmacologică.*

*Acidum propionicum*
*Antihistaminice*

Derivații purinici naturali : teofilina, teobromina și cafeina sînt cunoscuți și utilizați în terapeutică pentru proprietățile lor farmacologice, ca atare sau în asociere cu alte substanțe medicamentoase (4).

În scopul obținerii unor substanțe cu proprietăți farmacologice superioare alcaloizilor naturali menționați, s-au preparat numeroși derivați de semisinteză sau sinteză ai acestora, unii dintre ei fiind utilizați curent în practica medicală (5).

Cu toate acestea, cercetările în seria metilxantinelor continuă, fiind obținuți noi derivați cu importante însușiri farmacologice. Citățm în acest sens produșii cu proprietăți bronhospasmolitice Reproterol (7-{3-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil} -teofilina) introdus de curînd în terapeutică (3) și HWA 153 (1-propil-3-metil-7-(5-hidroxihexil)-xantina) aflat în stadiul experimentărilor clinice (1, 6).

În ultimii ani, una din preocupările laboratorului nostru o constituie obținerea de noi derivați ai 1,3-dimetilxantinei și 3,7-dimetilxantinei, cu acțiune farmacologică.

În seria 1,3-dimetilxantinei o direcție a cercetărilor a constituit-o obținerea de derivați 7- substituiți ai acesteia. Dintre compușii sintetizați de noi și experimentați farmacologic, deosebit de interesantă s-a dovedit hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7-acetic. Aceasta, pe lîngă o toxicitate extrem de redusă — la administrare intraperitoneală (i.p.) la șoarece nu s-a obținut letalitate pînă la o doză de 15 00 mg/kilocorp — posedă proprietăți antihistaminice. Administrată i.p. la cobai, conferă protecție animalelor față de histamină, acest efect instalîndu-se în 15—20 minute de la administrare și se menține peste trei ore (2).

Aceste rezultate ne-au determinat să sintetizăm hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic şi unele hidrazidone ale acestui acid, pentru a putea urmări modul în care toxicitatea şi activitatea farmacologică sînt influenţate de introducerea unei grupări etilen între atomul de azot din poziţia 7 al 1,3-dimetilxantinei şi gruparea -CO-NH-$NH_2$, ca şi de natura radicalului (R) din hidrazidonele respective.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

*Hidrazida acidul 1,3-dimetilxantin-7-propionic* (IV) a fost sintetizată prin reacţionarea sării de potasiu a 1,3-dimetilxantinei cu acidul 3-clorpropionic, transformarea în esterul etilic (III) şi tratare cu hidrat de hidrazină (schema din figura 1).

*Hidrazidonele acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic (V—XIX)* au fost obţinute după următoarea tehnică de lucru :

În 50 ml alcool etilic se solubilizează la cald 0,005 mol hidrazida acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic (IV), după care se adaugă 0,005 mol aldehidă. Se refluxează pe baia de apă, timp de 15 minute pînă la

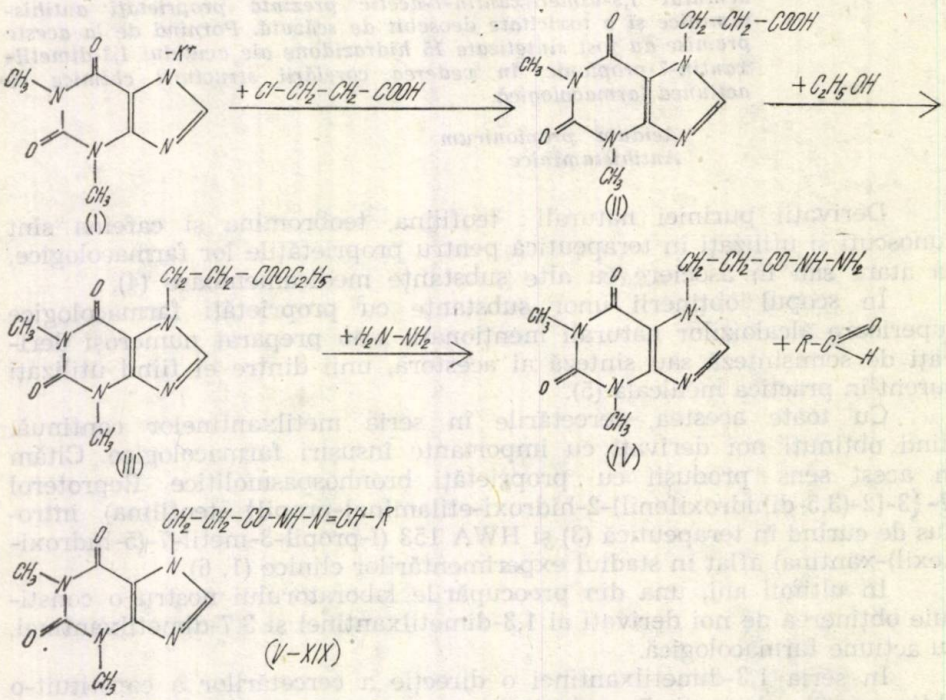
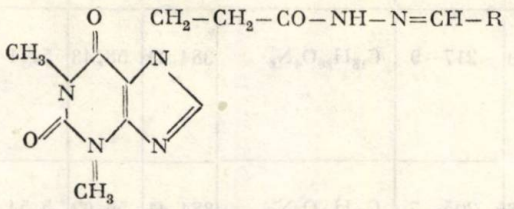


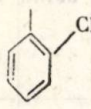
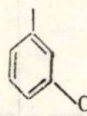
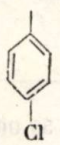
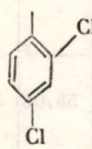
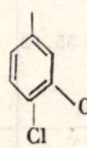
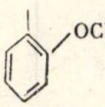

*Fig. 1*

două ore. După răcire, din masa de reacţie se separă hidrazidona corespunzătoare, care se filtrează şi se usucă la temperatura camerei. Purificarea produşilor sintetizaţi s-a efectuat prin recristalizări din alcool etilic 50°. Randamentele sînt cuprinse între 67% şi 99%.

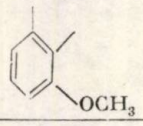
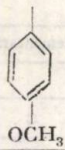
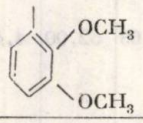
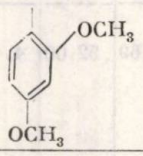
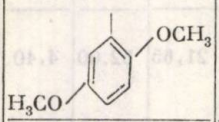
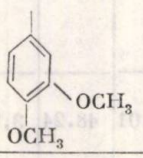
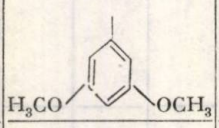
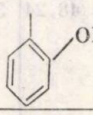
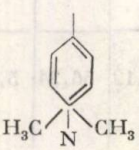
Toţi compuşii sintetizaţi se prezintă sub formă de pulberi de culoare albă (excepţie facînd compusul XIX, a cărui culoare este galben-portocaliu), cu puncte de topire caracteristice. Structura compuşilor

**Hidrazidonele acidului 1,3-Dimetilxantin-7-Propionic**




| Nr. compus sintetizat | R | Randament (%) | P.T °C | Formulă brută | Greutate moleculară | Analiza elementară | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Găsit % | | | Calculată % | | |
| | | | | | | C | H | N | C | H | N |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| V |  | 67 | 223—4 | $C_{17}H_{17}O_3N_6Cl$ | 388,81 | 52,15 | 4,52 | 21,63 | 52,00 | 4,40 | 21,61 |
| VI |  | 99 | 231—3 | $C_{17}H_{17}O_3N_6Cl$ | 388,81 | 52,21 | 4,37 | 21,69 | 52,00 | 4,40 | 21,61 |
| VII |  | 77 | 245—7 | $C_{17}H_{17}O_3N_6Cl$ | 388,81 | 52,14 | 4,42 | 21,65 | 52,00 | 4,40 | 21,61 |
| VIII |  | 94 | 283—4 | $C_{17}H_{16}O_3N_6Cl_2$ | 423,27 | 48,31 | 3,91 | 20,01 | 48,24 | 3,81 | 19,85 |
| IX |  | 90 | 270—2 | $C_{17}H_{16}O_3N_6Cl_2$ | 423,27 | 48,53 | 3,78 | 20,02 | 48,24 | 3,81 | 19,85 |
| X |  | 98 | 227—9 | $C_{18}H_{20}O_4N_6$ | 384,41 | 56,31 | 5,55 | 22,12 | 56,24 | 5,24 | 21,86 |

*(continuare tabelul I)*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XI |  | 83 | 217—9 | $C_{18}H_{20}O_4N_6$ | 384,41 | 58,43 | 5,41 | 21,98 | 56,24 | 5,24 | 21,86 |
| XII |  | 98 | 205—7 | $C_{18}H_{20}O_4N_6$ | 384,41 | 56,62 | 5,54 | 21,90 | 56,24 | 5,24 | 21,86 |
| XIII |  | 91 | 230—2 | $C_{19}H_{22}O_5N_6$ | 414,44 | 55,30 | 5,70 | 20,18 | 55,08 | 5,35 | 20,28 |
| XIV |  | 91 | 231—3 | $C_{19}H_{22}O_5N_6$ | 414,44 | 55,18 | 5,42 | 20,41 | 55,08 | 5,35 | 20,28 |
| XV |  | 89 | 287—9 | $C_{19}H_{22}O_5N_6$ | 414,44 | 55,28 | 5,49 | 20,67 | 55,08 | 5,35 | 20,28 |
| XVI |  | 72 | 209—11 | $C_{19}H_{22}O_5N_6$ | 414,44 | 55,31 | 5,42 | 20,41 | 55,06 | 5,35 | 20,28 |
| XVII |  | 91 | 267—9 | $C_{19}H_{22}O_5N_6$ | 414,44 | 55,19 | 5,47 | 20,49 | 55,08 | 5,35 | 20,28 |
| XVIII |  | 77 | 224—6 | $C_{17}H_{18}O_4N_6$ | 370,38 | 55,38 | 5,01 | 22,78 | 55,12 | 4,89 | 22,69 |
| XIX |  | 95 | 216—18 | $C_{19}H_{23}O_3N_7$ | 397,45 | 57,59 | 6,01 | 24,83 | 57,41 | 5,83 | 24,67 |

sintetizați a fost confirmată prin analiză elementară C, H, N, și analiză spectrală în IR.

În tabelul I sînt prezentate hidrazidonele acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic (V—XIX), cu principalele lor caracteristici : puncte de topire, randament, formulă moleculară, greutate moleculară, analiză elementară (C, H, N).

## CONCLUZII

În vedere obținerii unor noi derivați 7-substituiți ai 1,3-dimetilxantinei cu proprietăți farmacologice, au fost sintetizate 15 hidrazidone ale acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic.

Structura compușilor sintetizați a fost confirmată prin analiză cantitativă elementară și spectroscopie în infraroșu.

## BIBLIOGRAFIE


1. ANAGNOSTOPOULOS GHR., KOMAREK J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, *29*, (II), 7, 1 013—1 024.
2. COJOCARU ZENAIDA, DĂNILĂ GH., ALEXANDRESCU G. I., MUNGIU O. — Aspecte actuale în seria metilxantinelor, Comunicare la U.S.S.M., Filiala Iași, Secția de farmacie, 29.VI.1980.
3. HENKLER G., KLOTZBACH M., KOCH H., MÜLLER W., RICHTER J. — *Pharmazie*, 1979, *34*, 10, 609—634.
4. MASCHKOVSKI M. D. — Lekarstvennîe sredstva, *Maskva Mediţina*, 1977.
5. NEGWER M. — Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie-Verlag, Berlin, 1978.
6. STEFANOVICH V., PORCHE E., — *Arzneimittel-Forsch.*, 1979, *29*, (I), 6, 917—920.



Articol intrat în redacție la 28.VII.1980

Indicele de clasificare : 615.789:547.94


## SUMMARY


*Zenaida Cojocaru, Gh. Dănilă, L. Th. Zaiț* — INVESTIGATION ON THE METHYLXANTHINE SERIES. Note I. 1,3-DIMETHYLXANTINE-7-PROPRIONIC ACID HYDRAZIDON

In earlier investigations it was shown that 1,3-dimethylxanthine-7-acetic acid hydrazide presents antihistaminic properties and a particularly low toxicity. Starting from these premises the authors synthesized 15 hydrazidons of 1,3-dimethylxanthine-7-proprionic acid with a view to studying correlation of the chemical structure with the pharmacologic action of the products.


## РЕЗЮМЕ


*Зенаида Кожокару, Г. Дэнилэ, Л. Т. Заиц* — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА МЕТИЛКСАНТИНОВ. СООБЩЕНИЕ I. ГИДРАЗИДОН 1,3 ДИМЕТИЛКСАНТИН-7-ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В своих предыдущих исследованиях авторы констатировали, что 1,3-диметилксантин-7-уксусная кислота обладает антигистаминовым свойством и особенно низко представленной токсичностью. Исходя из этих предпосылок, авторы синтезировали 15 гидрозидонов 1,3-диметилксантин-7-пропионовой кислота в целях окраски химических структур, обладающих фармакологическим действием.

## REFERAT

IDENTIFICAREA MICROSCOPICĂ A DROGURILOR VEGETALE PULVERIZATE, CU AJUTORUL CARTELELOR PERFORATE, **M. Vanhaelen, R. Vanhaelen-Fastré,** J. pharm. belg., 1980, 2, 155—168

În urma identificării a 47 de produse și luînd în considerare prezența a 26 de caractere histologice, ca și lipsa a 6 dintre aceste caractere, s-a putut face o codificare a respectivelor caractere pe cartele perforate. Se operează cu un număr de 6 cartele (de exemplu, peri, celule secretoare etc.). Caracterele microscopice au fost selecționate în funcție de ușurința cercetării lor. În articol sînt redate exemplificări cu privire la folosirea celor 6 cartele. În final, rezultatele identificării pulberii necunoscute sînt confirmate prin consultarea lucrărilor de referință.

Sînt indicați și reactivii folosiți pentru preparatele microscopice, o atenție deosebită fiind dată reactivului Steinmetz. Pentru reactivii utilizați sînt menționate compoziția și modul de preparare.

Lucrarea include și un tabel privind caracterele care permit deosebirea drogurilor nediferențiate, prin folosirea cartelelor perforate. În anexă sînt redate 25 de fotografii, care ilustrează diferite aspecte morfologice ale fiecăruia dintre elementele caracteristice, precum și caracterele particulare ale unor droguri.

*I. Popa*

# Cercetări privind disponibilitatea nistatinei din dispersiile solide cu polivinilpirolidonă, în preparate farmaceutice lichide. Nota II

**Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gherasim, V. Clipa**

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Iaşi

REZUMAT

*S-a cercetat compusul de coprecipitare al nistatinei cu polivinilpirolidona sub formă de preparate farmaceutice lichide, în vederea evaluării stabilităţii şi disponibilităţii nistatinei.*

*Suspensiile prezintă stabilitate diferită, în funcţie de natura agenţilor de stabilizare.*

*Evaluarea disponibilităţii* in vitro *şi* in vivo *a coprecipitatului nistatină-polivinilpirolidonă evidenţiază eficienţa crescută a nistatinei prelucrată sub această formă.*

*Nystatinum*
*Forme medicamentoase*

Cercetările privind obţinerea şi caracterizarea dispersiei solide de nistatină-polivinilpirolidonă (1, 2, 3, 4) urmăresc îmbunătăţirea solubilităţii, stabilităţii şi biodisponibilităţii antibioticului antifungic.

S-a studiat posibilitatea coprecipitării nistatinei în prezenţa polivinilpirolidonei în diverse condiţii de lucru, în vederea obţinerii unui produs biologic activ, cu eficacitate terapeutică. Prin reacţia de coprecipitare s-au realizat trei produşi : nistatină-polivinilpirolidonă în raport molar de 1 : 4, 1 : 2 şi 1 : 1, care au fost analizaţi prin difracţie cu raxe X, spectrofotometrie în I.R., termogravimetrie etc. Determinările efectuate demonstrează că produşii obţinuţi sînt amestecuri fizice — dispersii solide de nistatină şi polivinilpirolidonă, totali amorfi. Pierderea stării cristaline a nistatinei, din cauza procesului de coprecipitare, conferă produşilor o solubilitate îmbunătăţită, evidenţiindu-se coprecipitatul nistatină-polivinilpirolidonă, în raport molar de 1 : 1, a cărui solubilitate în apă este aproximativ de 10 ori mai mare decît a nistatinei (5).

Acest produs obţinut a fost utilizat pentru evaluarea biodisponibilităţii nistatinei din preparate farmaceutice lichide (tabelul I).

Formulările au cuprins nistatina sub formă de suspensie apoasă, fără agent de stabilizare *(formula 1)* şi în prezenţa tragacantei şi a *tween*-ului 80, ca agenţi de suspensie *(formula 2)*, formulă cu o compoziţie similară produsului industrial „Nistatin — pulbere pentru suspen-

*Tabelul I*

**Formulele de preparare a suspensiilor cu nistatină**

| Ingredientele (g) | Formula | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Nistatină | 2 | 2 | — | — | — |
| Nistatină-polivinil-pirolidonă 1 : 1 | — | — | 4 | 4 | 4 |
| Tragacanta | — | 1,5 | — | — | — |
| *Tween* 80 | — | 2 | — | — | — |
| Glicerină | — | — | — | 48 | 33 |
| Alcool | — | — | — | — | 48 |
| Apă | la 100 | la 100 | la 100 | 48 | 15 |

sie orală" (6, 7). În formulele 3, 4 și 5 coprecipitatul de nistatină-polivinilpirolidonă în raport molar de 1 : 1 este adus sub formă de suspensie în apă, amestec apă-glicerină și apă-glicerină-alcool.

Aprecierea calității preparatelor realizate s-a efectuat prin determinări fizico-chimice, microbiologice și farmacologice.

*Valoarea pH-ului* preparatelor, determinat pe o perioadă de 30 de zile, înregistrează scăderi între limitele 7,10—5,78.

*Vîscozitatea suspensiilor* crește în primele trei zile de la preparare la majoritatea formulelor, ceea ce se explică prin fenomenul de structurare a coloizilor macromoleculari (tragacanta și polivinilpirolidona), înregistrînd mici modificări pe durata determinărilor (tabelul II).

*Tabelul II*

**Viscozitatea suspensiilor cu nistatină (cP)**

| Formula | Perioada determinărilor | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | la preparare | 3 zile | 7 zile | 15 zile | 30 zile |
| 1 | 0,31989 | 0,31989 | 0,31989 | 0,31989 | 0,31989 |
| 2 | 19,26200 | 19,58310 | 19,58310 | 19,58310 | 19,58310 |
| 3 | 0,34910 | 0,44130 | 0,44130 | 0,39900 | 0,39937 |
| 4 | 0,72630 | 1,66270 | 0,66270 | 1,66970 | 0,66960 |
| 5 | 0,64380 | 0,68600 | 0,68600 | 0,63320 | 0,63300 |

*Determinarea vitezei de sedimentare* a suspensiilor preparate în funcție de timp s-a efectuat prin măsurarea periodică a sedimentului (tabelul III).

Rezultatele obținute evidențiază formulele 3, 4 și 5 ca dispersii stabile, care își mențin timp de 48 ore o înălțime a sedimentului de 97,98%. J. K. Tingstand consideră corespunzătoare suspensiile la care sedimentul are înălțimea de 90% (8).

Valorile F ale raportului $\frac{H_u}{H_0}$ se utilizează pentru măsurarea gradului de floculare și stabilitate fizică a suspensiilor (9). Conform tabelului IV reiese că raportul de sedimentare, la formulele 3, 4 și 5 este 1 sau aproape de 1. Polivinilpirolidona explică stabilitatea suspensiilor preparate prin mărimea gradului de floculare.

*Evaluarea disponibilității in vitro* a preparatelor în scopul stabilirii valorii terapeutice a coprecipitatului nistatină-polivinil pirolidonă

*Tabelul III*

**Viteza de sedimentare a suspensiilor cu nistatină**

| Timpul (minute, ore) | Volumul sedimentului (ml) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Formula | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| inițial | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 1′ | 50 | 98 | 100 | 100 | 100 |
| 5′ | 49 | 94 | 100 | 100 | 98 |
| 10′ | 49 | 92 | 100 | 100 | 96 |
| 15′ | 49 | 90 | 100 | 100 | 94 |
| 20′ | 47 | 83 | 100 | 100 | 94 |
| 30′ | 47 | 70 | 99 | 100 | 70 |
| 1 oră | sedimentare | | | | |
| | totală | 58 | 98 | 99 | 70 |
| 6 ore | | 50 | 98 | 99 | 70 |
| 12 ore | | 45 | 98 | 99 | 70 |
| 24 ore | | 40 | 98 | 98 | 70 |
| 48 ore | | 40 | 98 | 97 | 70 |

*Tabelul IV*

**Raportul de sedimentare Hu/Ho al suspensiilor cu nistatină**

| Timp (minute, ore) | Raportul Hu/Ho | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Formula | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| inițial | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1′ | 0,50 | 0,98 | 1 | 1 | 1 |
| 5′ | 0,49 | 0,94 | 1 | 1 | 0,98 |
| 10′ | 0,49 | 0,92 | 1 | 1 | 0,98 |
| 15′ | 0,49 | 0,90 | 1 | 1 | 0,94 |
| 20′ | 0,47 | 0,83 | 1 | 1 | 0,70 |
| 30′ | 0,47 | 0,70 | 0,99 | 1 | 0,70 |
| 1 ore | 0,47 | 0,58 | 0,98 | 0,99 | 0,70 |
| 6 ore | | 0,50 | 0,98 | 0,99 | 0,70 |
| 12 ore | | 0,45 | 0,98 | 0,99 | 0,70 |
| 24 ore | | 0,40 | 0,98 | 0,98 | 0,70 |
| 48 ore | | 0,40 | 0,98 | 0,97 | 0,70 |

s-a realizat prin metoda dializei. Intensitatea difuziunii s-a apreciat prin măsurarea conductivității, cu ajutorul punții Kohlrauşch. Rezultatele determinărilor, prelucrate sub forma graficului din fig. 1, arată că dializa cea mai rapidă, deci difuziunea cea mai marcată se observă la formula 3, care conține suspensia apoasă de nistatină-polivinilpirolidonă 1 : 1, urmată de formulele 2, 4, 5 și 1.

Evaluarea biodisponibilității preparatelor s-a realizat prin teste microbiologice și farmacologice.

*Determinările microbiologice* ale preparatelor formulate au fost efectuate prin metoda difuzimetrică, folosind ca microorganism test *Candida albicans*. Variația zonei de inhibiție în raport cu perioada de conservare este prezentată în tabelul V.

Din determinările microbiologice efectuate pe o perioadă de 6 luni se constată o scădere progresivă a diametrelor zonelor de inhibiție, scădere mai accentuată la formulele 1 și 2.

Rezultatele testărilor microbiologice demonstrează superioritatea dispersiei solide de nistatină-polivinilpirolidonă 1 : 1, care prin polivinilpirolidonă potenţează activitatea nistatinei şi asigură totodată o sta-

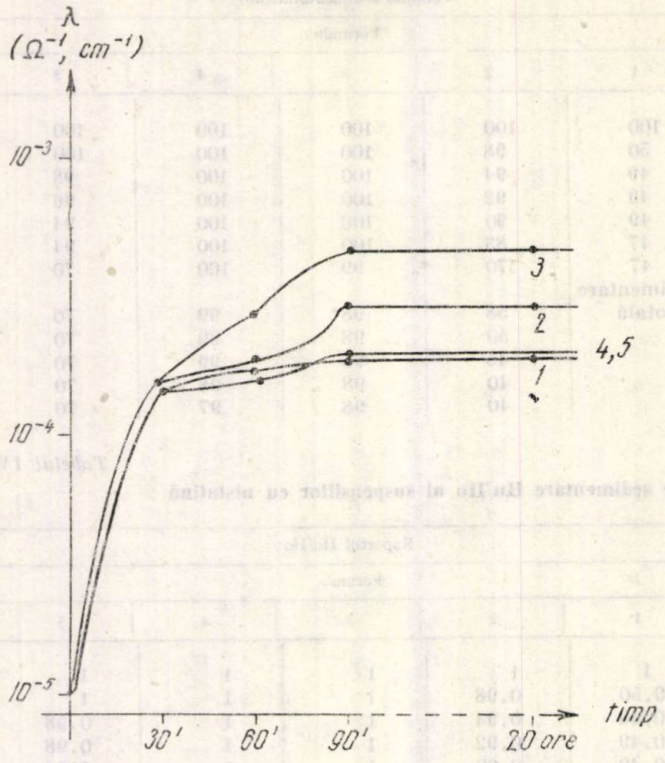



*Fig. 1* — Dinamica cedării nistatinei din suspensii.

*Tabelul V*

**Testarea microbiologică a suspensiilor cu nistatină**

| Formula | Diametru zonelor de inhibiţie (mm) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | la preparare | 3 zile | 7 zile | 15 zile | 30 zile | 3 luni | 6 luni |
| 1 | 2,3 | 2,0 | 1,9 | 1,8 | 1,7 | 1,8 | 1,7 |
| 2 | 2,0 | 1,9 | 1,8 | 1,8 | 1,7 | 1,7 | 1,6 |
| 3 | 2,5 | 2,5 | 2,4 | 2,2 | 2,1 | 2,0 | 2,0 |
| 4 | 2,4 | 2,4 | 2,4 | 2,3 | 2,3 | 2,2 | 2,1 |
| 5 | 2,7 | 2,6 | 2,6 | 2,3 | 2,1 | 2,0 | 1,9 |

bilitate mărită preparatelor faţă de produsul cu *tween* şi tragacanta, la care activitatea scade după 6 luni de conservare.

*Testările farmacologice* s-au realizat prin evaluarea eficacităţii terapeutice a suspensiilor în tratamentul candidozei digestive la păsări ; micoză cu dominantă digestivă, datorită dezvoltării ciupercii levuliforme *Candida albicans*, care produce îmbolnăviri la păsări, animale domestice şi om (10, 11, 12). Boala odată apărută evoluează la păsări subacut şi cronic, producînd o proporţie de mortalitate de 20—75% (11). Tratamentul se face cu nistatină în doze de 100 g/tona de furaj, timp de 7—10 zile (13, 14).

Experimentările au fost efectuate pe un număr de 30 pui de găină în vîrstă de patru săptămîni. Puii au fost împărțiți în 6 loturi de cîte 5 pui, din care un lot martor. La toți puii s-a administrat timp de 10 zile oxitetraciclină în apa de băut, cîte 10 g/litru, pentru a favoriza dezvoltarea *Candidei albicans*, care a fost administrată tot în apă de băut. La 2 săptămîni de la infestarea experimentală cu *Candida albicans* s-a efectuat examenul clinic la toți puii, pentru a se stabili procentul de extensivitate a bolii. În momentul diagnosticării clinice a candidozei la pui s-a instituit tratamentul cu suspensiile de nistatină formulate (tabelul I) prin administrarea orală a 1 ml preparat/pui, timp de 4—7 zile. Lotul martor nu a fost tratat, pentru a se observa evoluția bolii și a se stabili procentul de mortalitate. Zilnic, toți puii au fost examinați clinic pentru a se stabili gradul de regresiune a leziunilor.

La sfîrșitul experienței, puii au fost sacrificați prin sîngerare la alb, urmărindu-se depistarea eventualelor leziuni și s-a făcut diagnosticul de laborator al prezenței *Candidei albicans* prin metoda Taşdjianu. În tabelul VI sînt prezentate rezultatele experimentale obținute în urma

*Tabelul VI*

**Rezultatele tratamentului cu nistatină în candidoza puilor de găină**

| Formula (1 ml) | Lotul și nr. puilor/lot | Eficacitatea tratamentului după | | | | | | | | | | | | Verificarea eficacității prin metoda Taşdjianu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 zile | | 3 zile | | 4 zile | | 5 zile | | 6 zile | | 7 zile | | |
| | | nr. | % | nr. | % | nr. | % | nr. | % | nr. | % | nr. | % | |
| 1 | Lot 1 (5) | — | — | — | — | 2 | 40 | 3 | 60 | — | — | — | — | — |
| 2 | Lot 2 (5) | — | — | — | — | — | — | 4 | 80 | 1 | 20 | — | — | — |
| 3 | Lot 3 (5) | — | — | 3 | 60 | 2 | 40 | — | — | — | — | — | — | — |
| 4 | Lot 4 (5) | — | — | 2 | 40 | 3 | 60 | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | Lot 5 (5) | — | — | 1 | 20 | 3 | 60 | 1 | 20 | — | — | — | — | — |
| | Martor (5) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

tratamentului cu suspensiile de nistatină. Se constată că toate formulele preparate sînt eficace în candidoza digestivă a puilor de găină, după 3—6 zile de administrare, cea mai eficace formulă fiind nr. 3, urmată de 4, 5, 1 și 2.

## CONCLUZII

Coprecipitarea nistatinei cu polivinilpirolidona urmărește îmbunătățirea solubilității și a stabilității antibioticului antifungic.

Suspensiile realizate au fost caracterizate prin determinări fizico-chimice, microbiologice și farmacologice.

Polivinilpirolidona, polimer macromolecular, posedă capacitate mare de floculare cu consecințe în stabilitatea suspensiilor realizate.

Cercetarea disponibilității nistatinei din dispersia solidă evidențiază superioritatea coprecipitatului nistatină-polivinilpirolidonă, atît prin determinarea microbiologică, cît și în evaluarea eficacității în tratamentul candidozei digestive la păsări.

## BIBLIOGRAFIE


1. WAINSTEIN V. A., NAUMCIK G. N. — *Antibiotiki*, 1972, *17*, 8, 750.
2. WAINSTEIN V. A., ETINGOV E. D., NAUMCIK G. N. — *Antibiotiki*, 1975, *20*, 8, 688.
3. WAINSTEIN V. A., ETINGOV E. D., NAUMCIK G. N. — *Antibiotiki*, 1976, *21*, 8, 679.
4. DEXTER M. B., SQUIH E. R., MORETON S. L., WIRAL L. K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, *27*, suppl. Dec., 58.
5. POPOVICI IULIANA, GAFIȚANU ELIZA, ȘTEFĂNESCU EUGENIA — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1980 (sub tipar).
6. * * * — Norma internă „Nistatin pulbere pentru suspensie orală, uz pediatric" M.I.Ch. N II—4 908—1 973.
7. MITA N. — Nistatin — pulbere pentru suspensie orală. Întreprinderea de medicamente București, 1975.
8. TINGSTAND J. E. — *J. pharm. Sci.*, 1964, *53*, 8, 957.
9. HAINES B. S., MARTIN A. — *J. pharm. Sci.*, 1961, 50, 753—756.
10. JELINEK V., SOBRA K. — Veterinarin dermatologie statni zemielske nakladatelstvî, Praha, 1961.
11. JOLIVET G. — Principaux aspects des mycoses aviaires, *Cournier avic*, 1973, *29*, 442, 6.
12. LUNGU TR., BÂRZĂ H., MURGU I., MACARIE I., POPOVICI A. — Dermatologie veterinară. Ed: Ceres, București, 1975.
13. NICULESCU AL. — Parazitologie veterinară, Ed. didactică și pedagogică, București, 1968.
14. RADU TH. GH. — Farmacologie veterinară, Litografia Institutului agronomic, Iași, 1978.



Articol intrat în redacție la 1.VIII.1980.

Indicele de clasificare : 615.779.95 Nistatin


## SUMMARY


*Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gerasim, V. Clipa* — INVESTIGATIONS ON THE AVAILABILITY OF NISTATIN FRON SOLID DISPERSION WITH POLYVINYLPYROLIDON IN FLUID PHARMACEUTICAL PRODUCTS. NOTE II

A study was carried out on the coprecipitation compound of nistatin with polyvinylpyrolidon in the form of fluid pharmaceutical products in order to establish the stability and availability of nistatin.

The suspension presented varied stability in terms of the nature of the stabilization agents.

Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* availability of the nistatin-polyvinylpyrolidon coprecipitate evidenced the increased efficiency of nistatin processed in this form.


## РЕЗЮМЕ


*Юлиана Попович, Элиза Гафицяну, Мариана Василеску, Юлия Василиу, В. Герасим, В. Клипа* — ИССЛЕДОВАНИЕ НЕСВЯЗАННОГО НИСТАТИНА В ПЛОТНЫХ СРЕДАХ СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИВИНИЛПИРОЛИДОН ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ ЖИДКИХ АПТЕЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ II

Авторы исследовали производные к опреципитации нистатина при наличии поливинилпиролидона в соответствующем аптечном жидком препарате в целях установления стабильности и свободного состояния нистатина.

Оказалось, что исследуемая взвеси обладают различной стабильностью в зависимости от природы стабилизирующих факторов.

Оценка свободного состояния коприципитата нистатинполивинил-пиролидона *ин витро* и *ин виво* указала на повышенную действенность нистатина, приготовленного в этой форме.

# Cercetări privind antocianozidele din florile de Salvia splendens Ker-Gawl

**Doina Albulescu, Constantina Gavrilă-Dinu**

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie București

REZUMAT

*Autorii efectuează cercetări în direcția valorificării florilor de* Salvia splendens Ker-Gawl *ca sursă convenabilă de antociani cu eventuală aplicabilitate în terapeutică, în vederea obținerii unor medicamente tip „Difrarel".*

*Printr-o metodă simplă și economică este obținut totalul antocianic purificat, sub forma unei pulberi amorfe, de culoare roșie, cu un randament de 6,7% (lot A — produs vegetal nedegresat) și, respectiv, 5,8% (lot B — produs vegetal degresat).*

*Prin separări și identificări cromatografice s-a stabilit prezența în totalul antocianic a 2 constituenți, precizîndu-se totodată că, prin procedeul aplicat în vederea extragerii și purificării, s-au izolat compușii antocianici sub forma lor heterozidică.*

*Rezultatele spectroscopiei în vizibil, în UV și IR, corelate cu datele experimentale obținute prin separări și identificări cromatografice, conduc la concluzia că antocianul izolat este un amestec de 2 constituenți heterozidici avînd un aglicon comun — pelargonidolul — catena glucidică și radicalii acilici fiind probabil diferiți.*

*Cercetările farmacodinamice preliminare cu antocianii izolați, comparativ cu antocianii din fructele de* Vaccinium myrtillus L., *au evidențiat efecte terapeutice apropiate.*

Antocianine
Extracte
Plante

*Salvia splendens Ker-Gawl*, originară din Brazilia, mult cultivată la noi în țară ca plantă ornamentală (8, 12), a constituit obiectul unor cercetări românești care vizau stabilirea unei corelații între prezența pigmenților antocianici și acțiunea antimicrobiană. S-a stabilit conținutul în antociani al florilor recoltate de la această labiată, compuși naturali care izolați în stare pură s-a dovedit că nu sînt răspunzători de acțiunea antimicrobiană a plantei (2), spre deosebire de extractele apoase, care prezentau în mod evident această proprietate (6).

Rezultatele cercetărilor românești anterioare (2, 6) și prezența salvianinei în proporție de 6% în florile de *Salvia splendens Ker Gawl* (5, 11) ne-au determinat să considerăm că valorificarea acestui produs vegetal ca sursă de antociani nu ar fi lipsită de interes.

În vederea obținerii unui total antocianic purificat, am stabilit un procedeu accesibil de izolare ilustrat în schema din figura 1. Ca materie primă vegetală ne-au servit florile de *Salvia splendens Ker Gawl* recoltate în toamna anului 1977, din grădina Facultății de farmacie, București, uscate la temperatură obișnuită.

Deoarece literatura citează prezența unui singur antocian — salvianina — în florile de *Salvia splendens Ker-Gawl,* ne-am propus să

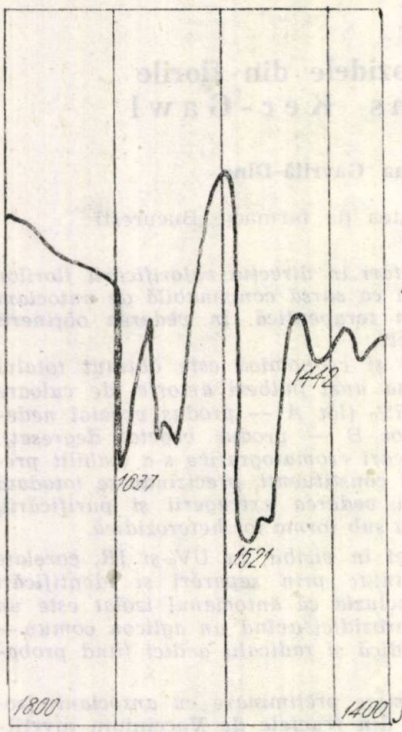



*Fig. 1*

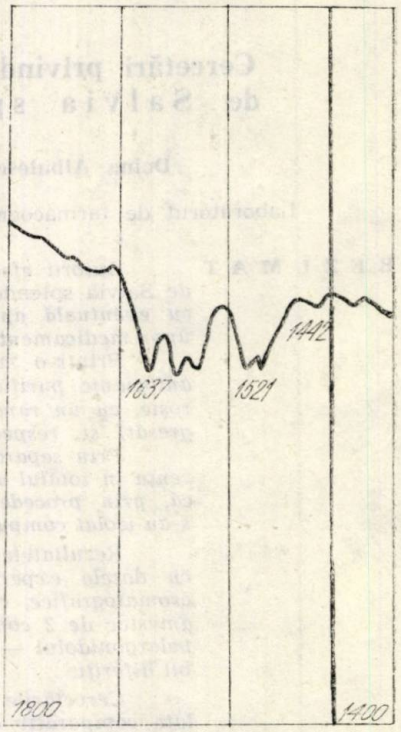



*Fig. 2*

verificăm prin separări cromatografice dacă antocianul izolat de noi este un compus unitar sau un amestec de mai mulți constituenți. Totodată, am urmărit să precizăm dacă prin procedeele de extracție și purificare folosite de noi am menținut antocianii sub forma lor heterozidică sau alături de antocianozide, s-au obținut eventual și agliconii corespunzători.

Soluțiile de analizat notate convențional *a, b, c,* provenite din loturile *A* și *B* (vezi schema din figura 1) reprezintă soluții alcoolice obținute din totalul antocianic brut, totalul antocianic purificat și, respectiv, soluție extractivă alcoolică prelevată din percolat. S-au utilizat trei sisteme de solvenți : butanol-acid acetic-apă (6 : 2 : 1) (7, 9), butanol-benzen-acid formic-apă (90 : 19 : 25 : 10) (4), în ambele cazuri faza fixă fiind hîrtia Whatman nr. 1, și metil-etil cetonă-acetat de etil-acid formic-apă (30 : 50 : 10 : 10), faza fixă, silicagel G Merck (1).

Spectrele cromatografice duc la concluzia că totalul antocianic obținut de noi din florile de *Salvia splendens Ker-Gawl* este un amestec

provenit din doi constituenți heterozidici. Hidroliza soluțiilor alcoolice *a*, *b*, în mediu de acid clorhidric 2%, timp de 15 și respectiv, 35 de minute, nu determină modificări ale spectrului cromatografic. Aceste modificări apar în condițiile unei hidrolize energice, efectuate timp de o oră în mediu de acid clorhidric 3%.

Totalul antocianic purificat a servit analizelor spectrale în vizibil, UV și IR. Spectroscopia în vizibil și cea în UV au fost efectuate cu soluții apoase, în concentrație de 0,1% ; spectrele obținute au fost comparate cu datele din literatura de specialitate consultată (9, 10), permițîndu-ne să constatăm că antocianii din *Salvia splendens Ker-Gawl* sînt de tip pelargonidinic.

Spectroscopia în IR s-a realizat conform indicațiilor date de literatură prin pastilarea antocianului izolat de noi cu bromură de potasiu (0,002 g antocian, 0,03 g bromură de potasiu) sub formă de discuri cu diametrul de 10 mm. Domeniul studiat este cuprins între 1 400 — și 1 800 $cm^{-1}$, așa cum rezultă din literatura de specialitate, care redă spectrul în IR al pelargonidinei (graficul din figura 2) (9).

Comparînd datele experimentale (graficul din figura 3) cu cele furnizate de literatură (vezi fig. 2) este evidentă similitudinea datorită existenței unei benzi de absorbție în ambele cazuri în jurul valorii de 1 637 $cm^{-1}$, dată de dubla legătură a heterociclului conjugat cu un nucleu benzenic ; de asemenea, datorită prezenței benzilor plasate la 1 600—1 500 $cm^{-1}$, caracteristice nucleilor benzenici. Absorbția caracterizată prin două masive, primul la 1 580 $cm^{-1}$, celălalt la 1 520 — 1 490 $cm^{-1}$, este comună — așa cum specifică literatura — la marea majoritate a antocianilor (9).

Corelînd datele experimentale obținute prin separări și identificări cromatografice, respectiv prin spectroscopie în vizibil, în UV și în IR, considerăm că antocianul izolat de noi este un amestec provenit din doi constituenți hererozidici, avînd un aglicon comun — pelargonidolul — catena glucidică și radicalii acilici fiind, probabil, diferiți.

Totalul antocianic purificat obținut de noi a servit unor cercetări farmacodinamice, care efectuate comparativ cu antocianii din fructele de *Vaccinium mytrillus L.* (afine) au evidențiat efecte favorabile apropiate (3), ceea ce ne îndreptățește să considerăm utilă valorificarea florilor de *Salvia splendens Ker-Gawl* ca sursă de antociani cu eventuale întrebuințări terapeutice.

## CONCLUZII

Cercetările efectuate în scopul valorificării florilor de *Salvia splendens Ker-Gawl* ca sursă convenabilă de antociani cu eventuală aplicabilitate în terapeutică, în direcția obținerii unor medicamente tip „Difra- și respectiv 5,8% (lot B = produs vegetal degresat).

*1.* Obținerea, printr-o metodă simplă și economică. a unui total antocianic purificat, sub formă de pulbere amorfă, intens colorată în roșu, cu un randament de 6,7% (lot A = produs vegetal nedegresat) și respectiv 5,8% (lot B = produs vegetal degresat) ;

*2.* Aplicînd o metodă adecvată, rezultată dintr-un studiu critic al metodelor de separare și identificare cromatografică a antocianozidelor, am stabilit prezența a doi constituenți în totalul antocianic purificat ; am precizat totodată că procedeul aplicat de noi în vederea extragerii

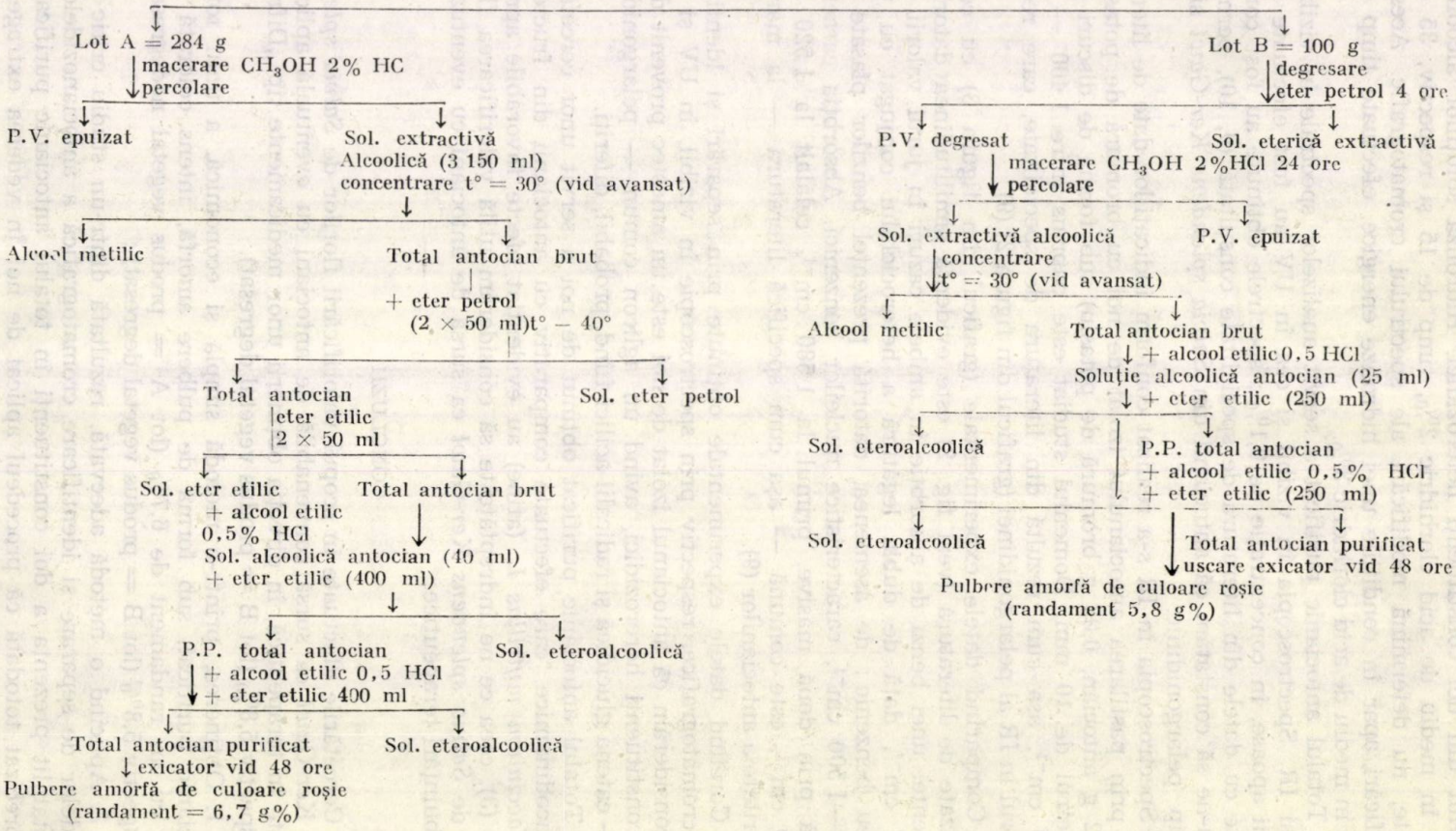

Lot A = 284 g
macerare $CH_3OH$ 2% HC
percolare
P.V. epuizat
Sol. extractivă
Alcoolică (3 150 ml)
concentrare t° = 30° (vid avansat)
Alcool metilic
Total antocian brut
+ eter petrol
(2 × 50 ml)t° — 40°
Total antocian
eter etilic
2 × 50 ml
Sol. eter petrol
Sol. eter etilic
+ alcool etilic
0,5% HCl
Total antocian brut
Sol. alcoolică antocian (40 ml)
+ eter etilic (400 ml)
P.P. total antocian
+ alcool etilic 0,5 HCl
+ eter etilic 400 ml
Sol. eteroalcoolică
Total antocian purificat
exicator vid 48 ore
Pulbere amorfă de culoare roşie
(randament = 6,7 g%)
Lot B = 100 g
degresare
eter petrol 4 ore
P.V. degresat
Sol. eterică extractivă
macerare $CH_3OH$ 2%HCl 24 ore
percolare
Sol. extractivă alcoolică
P.V. epuizat
concentrare
t° = 30° (vid avansat)
Alcool metilic
Total antocian brut
+ alcool etilic 0,5 HCl
Soluţie alcoolică antocian (25 ml)
+ eter etilic (250 ml)
Sol. eteroalcoolică
P.P. total antocian
+ alcool etilic 0,5% HCl
+ eter etilic (250 ml)
Sol. eteroalcoolică
Total antocian purificat
uscare exicator vid 48 ore
Pulbere amorfă de culoare roşie
(randament 5,8 g%)

*Fig. 3*

și purificării ne-a permis să izolăm compușii antocianici sub forma lor heterozidică.

*3.* Spectroscopia în vizibil și în UV a fost efectuată cu soluții apoase de concentrație de 0,1%; spectrele obținute au fost comparate cu datele din literatura de specialitate consultată, permițîndu-ne să constatăm că antocianii din *Salvia splendens Ker-Gawl* sînt de tip pelargonidinic; spectroscopia în IR verifică rezultatele examenului spectroscopic anterior. Corelînd datele experimentale obținute prin separări și identificări cromatografice, respectiv prin spectroscopie în vizibil, în UV și în IR, conchidem că antocianul izolat de noi este un amestec provenit din doi constituenți heterozidici, avînd un aglicon comun — pelargonidolul, catena glucidică și radicalii acilici fiind probabil diferiți.

*4.* Cercetările farmacodinamice preliminare cu antocianii izolați de noi comparativ cu antocianii din *Vaccinium myrtillus L.* (afine) determinînd efecte favorabile apropiate, justifică valorificarea florilor de *Salvia splendens* ca sursă de antociani eventuali utili în terapeutică.

## BIBLIOGRAFIE


1. BATE-SMITH E. C. — Partition cromatography, *Biochem. Soc. Symposia,* 1951, *3,* 68.
2. CONSTANTINESCU E., SOMMER LYA, CIULEI I., GRIGORESCU EM. — Considerații privind activitatea antibiotică a pigmenților antocianici din diverse plante, Comunicare la Consfătuirea națională de farmacie, București, iunie, 1958.
3. CRISTEA ELENA, RIZEA V., ALBULESCU DOINA, SOMMER LYA — Simpozionul național de farmacodinamie, Timișoara, 1979.
4. FULEKI T., FRANCIS F. J. — *J. Cromatog.,* 1967, 26, 401.
5. KARRER W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birkhäuser, Stuttgart, 1958, p. 677.
6. MIHAI E. — Izolarea pigmenților antocianici din florile plantei *Salvia splendens Kar-Gawl,* Comunicare la Sesiunea cercurilor științifice studențești, București, 1957.
7. FAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Ed. Springer, Berlin, 1958, *3,* 474.
8. * * * — Flora R.P.R., Ed. Academiei R. P. Română, București 1961, 8, 264,
9. RIBEREAU-GAYON P. — Les composés phenoliques des végétaux, Ed. Dunod, Paris, 1968, 142.
10. RIBEREAU-GAYON P. — *C.A.,* 1964, *60,* 2 257.
11. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, Ed. Fischer, Jena, 1931, 1 041.
12. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a R. P. Română, Ed. agrosilvică de stat, 1958, p. 406.



Articol intrat în redacție la 2.II.1980

Indicele de clasificare : 615.32 Salvia splendens


## SUMMARY


*Doina Albulescu, Constantina Gavrilă-Dinu* — STUDY OF ANTHOCYANOSIDES IN *SALVIA SPLENDENS* KER-GAWL FLOWERS

The present investigation had in view the use of *Salvia splendens Ker-Gawl* flowers as sources of anthocyanins, with possible therapeutical applicability, obtaining drugs of the „Difrarel" type.

By means of a simple economic method a total purified anthocyanin was obtained in the form of an amorphousred powder, with a yield of 6.7% (lot A — vegetable product not defatted) and 5.8% (lot B — defatted vegetable product).

Chromatographic separation identified two constituents in the total anthocyanin; following extraction and purification these compounds were obtained in their heteroside form.

Spectroscopic results in visible, UV and IR light, correlated with chromatographic separation and identification showed that the anthcyanin isolated was a mixture of 2 heteroside constituents having a common aglycone — pelargonidol — the glucide chain and acylic radicals probably differing.

Preliminary pharmacodynamic investigations with the isolated anthocyanins showed close therapeutic effects to the anthocyanins of *Vaccinium myrtillus L.*

## РЕЗЮМЕ

*Дойна Албулеску, Константина Гавриля-Дину* — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ АНТОЦИАНОЗИДОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ЦВЕТАХ

Авторы производили исследования с целью оценки значения содержания в цветов *Salvia splendes Ker-Gawl* с точки зрения подходящего источника антоцианозидов с возможным их применением в области лечения в целях получения медикамента типа *Difrarel.*

При помощи этого простого и экономичного метода получается очищенный антоциановый комплексный препарат в форме аморфного порошка красного цвета с выходом 6,7% — группа А=необезжиренный растительный препарат и соответственно 5,8%=группа В обезжиренный растительный препарат.

При помощи хроматографических отделений и идентификаций была в общем количестве установлена наличие 2 составных частей и было уточнено, что при помощи примененного метода для извлечения и очистки были выделены аутоциановые производные в их гетерозидной форме.

Спектроскопические видимые результаты в UV и IR сопоставляемые с экспериментальными данными, полученными при помощи хроматографических отделений и идентификаций, служат основанием для заключения, что выделенный антоциан представляет собой смесь из двух гетероцидных составных частей, содержащих общий англикон — пеларгонидол — глюцидная катена и атиловый радикал, повидимому являются различными.

Предварительные фармакодинамические исследования с применением выделенных антоцианов, по сравнениями с антоцианами, полученными из плодов *Vaccinium-mirtillus* указали на приближающиеся терапевтическое действие.

# Contribuţii la studiul fizico-chimic al unor medicamente din clasa 1,4-benzodiazepinei V. Determinarea spectrofotometrică în U.V. a oxazepamului din sînge şi din urină

**Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Cornelia Stoica, Elena Cristea**

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie fizică şi coloidală al Facultăţii din Bucureşti

REZUMAT

*S-a urmărit spectrul în U.V. nivelul oxazepamului liber în sînge — la şobolan — şi eliminarea oxazepamului total prin urină — la om şi şobolan — după administrarea unor doze orale unice de oxazepam de producţie românească.*

*Oxazepamul liber din sînge s-a determinat ca atare, în urma extracţiei, pe baza absorbţiei la 314 nm, iar oxazepamul total din urină s-a determinat indirect, sub formă de 2-amino-5-clorbenzofenonă şi rezultată prin hidroliză acidă după extracţia şi purificarea acestei substanţe, pe baza absorbţiei la 387 nm.*

*Concentraţia maximă de oxazepam în sîngele de şobolan s-a găsit după o oră de la administrare. Proporţia de oxazepam total excretat prin urină a fost de 13,5% în 24 de ore, la om, şi de 1% în 5 ore, la şobolan.*

*Sanguis*
*Urină*
*Spectrofotometrie*
*Diazepam*

Determinarea cantitativă a medicamentelor din clasa 1,4-benzodiazepinei şi a metaboliţilor lor în medii biologice se realizează frecvent prin cromatografia în fază gazoasă sau prin cromatografie de lichide la înaltă presiune, datorită sensibilităţii şi specificităţii mari ale acestor metode (1—6). Metoda spectrală în U.V. este mai puţin specifică datorită caracteristicilor de absorbţie ale metaboliţilor, în general foarte apropiate de ale substanţelor de bază (7—11). Totuşi, această metodă fiind mai accesibilă poate fi utilizată pentru determinarea globală a acestor substanţe, atît în forme farmaceutice, cît şi în medii biologice.

În lucrarea de faţă se prezintă rezultatele obţinute de noi la determinarea oxazepamului total din urină — la om şi şobolan — şi a oxazepamului liber din sînge — la şobolan — printr-o metodă spectrală în U.V.

Oxazepamul — 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona — este un tranchilizant minor şi a fost decelat printre metaboliţii principali ai altor medicamente din aceeaşi clasă. Datele din

literatură (6) arată că oxazepamul este eliminat în procent de 95% sub formă de oxazepam-glucuronidă, restul eliminîndu-se sub formă de oxazepam liber și foarte puțin sub formă de : 6-cloro-4-fenil-2(1H)chinazolină, 2-amino-5-clorbenzofenonă, 2-benzoil-4-cloro-2,2-dihidroxiacetamidă, 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-p-hidroxifenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona și glucoronida acestuia din urmă.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

Determinările spectrale s-au efectuat cu un spectrofotometru VSU-2P Zeiss Jena.

Dozarea oxazepamului total din urină s-a efectuat indirect, sub formă de 2-amino-5-clorbenzofenonă (ACB). Din sînge, oxazepamul liber s-a determinat ca atare, în urma extracției.

## MODUL DE LUCRU

Pentru determinarea din urină, probele se tratează cu acid clorhidric — 0,4 ml HCl concentrat pentru 10 ml lichid, —, se mențin pe baia de apă la fierbere timp de o oră, apoi se extrag de cîte trei ori cu volume egale de diclormetan. Extractele reunite se evaporă la sec. Reziduul se dizolvă în acetonă 80% și se trece pe o coloană de oxid de aluminiu, spălînd coloana tot cu acetonă 80%. În eluat trece ACB, iar substanțele care ar putea să interfere rămîn pe coloană. Se măsoară absorbția eluatului la 387 nm, lungime de undă la care ACB prezintă absorbție maximă în acest solvent. În figura 1 se prezintă variația absorbției la 387 nm în funcție de concentrație, pentru soluțiile de ACB, substanță pură, în acetonă 80%, din care se observă respectarea legii Lambert-Beer pe domeniul de concentrații de 1—25 μg/ml cu $a_{1\ cm}^{1\ \mu g/ml} = 0{,}0280$, respectiv $a_{1\ cm}^{1\%} = 280$, iar $a_{1\ cm}^{1\ m} = 7.780$.

Determinarea directă a oxazepamului liber din sînge s-a efectuat, la șobolan, tratînd proba cu soluție tampon cu pH 9 și extrăgînd substanța cu eter (2). Reziduul obținut după evaporarea eterului se dizolvă în diclormetan-acetat de etil (2 : 1) și — după filtrare — se măsoară absorbția la 314 nm, lungime de undă la care oxazepamul prezintă absobție maximă în acest sistem. În figura 2 se prezintă diagrama variației absorbției la 314 nm în funcție de concentrație, a soluțiilor de oxazepam în sistemul menționat mai sus. Se observă că se respectă legea Lambert-Beer pe domeniul de concentrații de 3—20 μg/ml cu $\frac{1\ \mu g/m}{1\ cm} = 0{,}0073$.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

În urma testărilor efectuate pe om — trei cazuri — s-a constatat că procentul de oxazepam total excretat prin urină, timp de 24 de ore după administrarea unei doze orale unice de 1,33 mg/kilocorp este de 13,5%. În figura 3 se prezintă curba de eliminări prin urină a oxazepamului total, timp de 24 de ore de la administrare.

La testarea pe șobolan — cinci cazuri — după administrarea unei doze orale unice de 25 mg/kilocorp, concentrația maximă de oxazepam liber în sînge a fost de 6 μg/ml, după o oră de la administrare. Procentul de oxazepam total excretat prin urină în primele 5 ore de la administrare a fost de 1% din doza administrată. În figura 4 se prezintă

variaţia în timp a concentraţiei oxazepamului liber în sînge şi variaţia concentraţiei oxazepamului total în urina de şobolan în primele 5 ore de la administrare. Determinările efectuate pe şobolan s-au oprit după

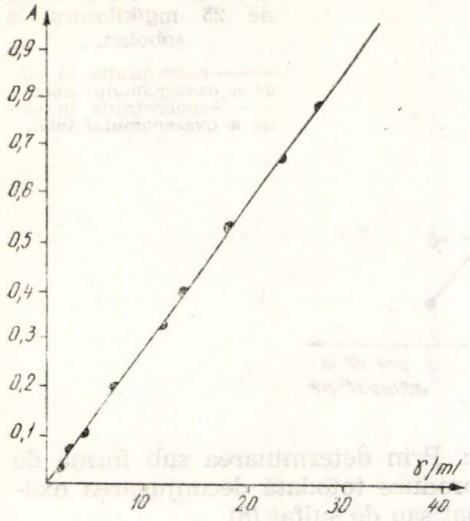



*Fig. 1* — Variaţia absorbţiei la 387 nm în funcţie de concentraţie, pentru soluţia de ACB în acetonă-apă.

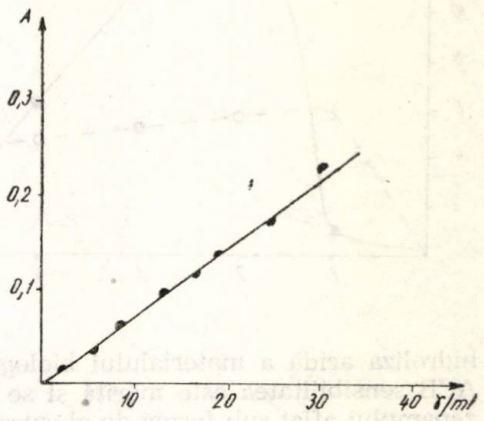
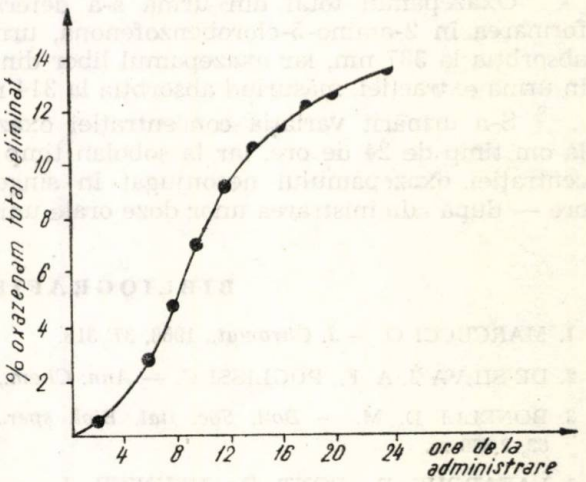



*Fig. 2* — Variaţia absorbţiei la 314 nm în funcţie de concentraţie, pentru soluţia de oxazepam în diclormetan-acetat de etil (2:1).

*Fig. 3* — Eliminarea oxazepamului total prin urină după administrarea unei doze orale unice de 1,33 mg/ kilocorp la om.




5 ore de la administrare, întrucît, peste acest interval concentraţia de substanţă decelată a scăzut sub limita de sensibilitate a metodei spectrale.

Metoda descrisă poate fi adaptată pentru determinarea oxazepamului total din sînge, dacă se efectuează în prealabil deconjugarea enzimatică (12), sau dacă se determină indirect, sub formă de ACB, după

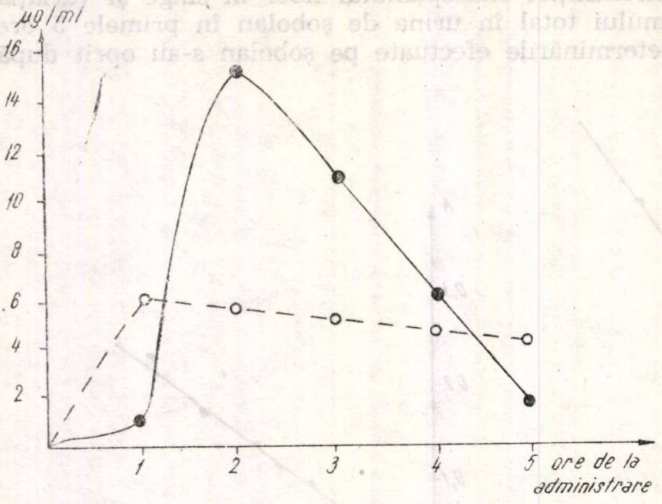



*Fig. 4* — Variația concentrației în sînge și în urină a oxazepamului după administrarea unei doze orale unice de 25 mg/kilocorp la șobolan.

---------concentrația în sînge a oxazepamului liber
— — —concentrația în urină a oxazepamului total.

hidroliza acidă a materialului biologic. Prin determinarea sub formă de ACB sensibilitatea este mărită și se produce totodată deconjugarea oxazepamului aflat sub formă de glucuronat sau de sulfat (8).

## CONCLUZII

S-a determinat spectral în U.V. oxazepamul total din urină — la om și șobolan — și oxazepamul liber din sînge — la șobolan.

Oxazepamul total din urină s-a determinat indirect, după transformarea în 2-amino-5-clorobenzofenonă, urmată de extracție, măsurînd absorbția la 387 nm, iar oxazepamul liber din sînge s-a determinat direct, în urma extracției, măsurînd absorbția la 314 nm.

S-a urmărit variația concentrației oxazepamului total în urină — la om timp de 24 de ore, iar la șobolan timp de 5 ore — și variația concentrației oxazepamului neconjugat în sînge — la șobolan timp de 5 ore — după administrarea unor doze orale unice.

## BIBLIOGRAFIE

1. MARCUCCI O. — *J. Chromat.*, 1968, 37, 318.
2. DE SILVA J. A. F., PUGLISSI C. — *Ann. Chem.*, 1970, 14, 42.
3. BONELLI D. M. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1973, *49*, 17, 938, conf. C. A. 82, 2 660 m.
4. LAFARQUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franc.*, 1970, *28*, 7—8, 477—486.
5. HAILEY D. M. — *J.Chromat.*, 1974, *98*, 3, 527—568.
6. CLIFFORD J. M., FRANKLIN SMITH — *Analyst*, 1974, 99, 1 178.
7. LAFARQUE P. — *J. Chromat.*, 1971, *62*, 3, 423—429.
8. LAFARQUE D., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franc.*, 1970, *28*, 5, 343—354.

9. SALIM E. F., DEUBLE J. L., PAPARIELLO G. — *J. pharm. Sci.*, 1968, 57, 2, 311.

10. HAYRIYE A., OZNUR A. — *Istambul Univ. Eczacilik Fak. Mecm.*, 1973, 9, 1, 37—42, conf. C. A. 81, 14, 82 455 m.

11. HALOT D. — *Prod. Probl. Pharm.*, 1970, 25, 3, 175—179.

12. KNOWLES J. A. — *Arzneimittel — Forsch.*, 1972, 22, 687.

Articole intrat în redacție la : 23.III.1978

Indicele de clasificare : 616.154.94—074.582:615.789

## SUMMARY

*Irina Predescu, P. Bârză, C. Stoica, E. Cristea* — CONTRIBUTIONS TO THE PHYSICOCHEMICAL STUDY OF SOME DRUGS OF THE 1,4-BENZODIAZEPIN CLASS. V. SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION IN UV LIGHT OF OXAZEPAM IN THE BLOOD AND URINE

Free oxazepam levels were determined by spectral analysis in UV light, in the rat blood and total oxazepam elimination in the human and rat urine, after the administration of a single oxazepam dose of the Romanian product.

Free oxazepam in the blood was determined as such after extraction on the basis of absorption at 314 nm, and total oxazepam in the urine was determined indirectly as 2-amino-5-chlorbenzophenon following acid hydrolysis after extraction and purification of this substance, on the basis of absorption at 387 nm.

Maximum oxazepam concentration in the rat blood occurred one hour after administration. The proportion of total oxazepam excreter through the urine was 13.5%/24 hours in man, and 1%/5 hours in the rat.

## РЕЗЮМЕ

*Ирина Предеску, П. Бырзэ, К. Стойка, Е. Кристя* — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ В *UV*-ЛУЧАХ ОКСОЗЕПАМА СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В КРОВИ ИЛИ МОЧЕ

Авторы в *UV*-лучах подвергли спеутральному исследованию уровень свободного оксизепана в крови крысы и его полное выделение с мочой — у человака и крысы — после введения пероральным путем единой дозы оксозепана румынского производства.

Содержание свободного оксозепана в крови определялось как таковое после вытяжки на основании абсорбции при 314 мм, а содержание общего оксозепана в моче определялось косвенным путем в форме 2-амино-5-хлорбензофенона и получающегося путем кислой гидролизации после вытяжки и очистки этого препарата на основании абсорбции при 387 нм.

Максимальная концентрация оксазепана в крови крысы определелась спустя 1 час после его введения, а пропорция общего оксищепана выделенного с мочой была равна 13,5 в течение суток у человека и 1% спустя 5 часов — у крысы.

# REFERAT

EFECTELE ADVERSE ALE CIMETIDINEI, **J. Lavarenne, Ch. Moreau,** Thérapie, 1980, *35*, 1, 83—112

Cimetidina, medicament antihistaminic anti $H_2$, are efecte favorabile în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal.

Autorii prezintă datele din literatură asupra efectelor adverse ale Cimetidinei, după un studiu efectuat în mai multe centre medicale, cuprinzînd un lot de 1 100 subiecți. Se constată că frecvența efectelor nedorite este de 20%, dintre care 1,4% cazuri au necesitat întreruperea administrării.

Se relevă faptul că pentru tratamente de scurtă durată Cimetidina este bine tolerată, pe un lot de 3 000 bolnavi nefiind descris nici un efect advers major. Din numeroase studii efectuate asupra persoanelor care au primit medicamentul timp îndelungat și în doze ridicate (600—2 000 mg pe zi) se constată o frecvență mare a reacțiilor adverse. Dintre acestea se citează :

— Manifestări neuropsihice : ameteli, episoade cu delir și agitație, halucinații, sindrom depresiv cu dezorientare, tulburări de echilibru, de vedere sau auz.

— Manifestări de ordin digestiv : diaree, eroziuni digestive, cel mai adesea esofagiene ; se citează chiar o ocluzie pilorică, ca și un ileus paralitic. La întreruperea bruscă a tratamentului s-au produs, în unele cazuri, perforații digestive. Se mai înregistrează creșteri ale activității transaminazelor serice și hepatice.

— Manifestări endocrine : anomalii ale glandelor mamare, cu ginecomastie, galactoree (în absența sarcinii), cu modificări variabile (după calea de administrare) a concentrației serice în prolactină. La bărbații tratați s-a constatat apariția și de oligospermie și importanță temporară.

Manifestări hematologice, prezente și ele, deși Cimetidina este lipsită de gruparea tiouree din metiamidă, altă substanță antihistaminică anti-$H_2$, care a fost scoasă din uz din cauza unei ridicate toxicități în sînge.

Cimetidina produce și ea, la utilizări prelungite, atingeri ale seriei albe, cu neutropenie, dar se citează și cazuri de limfopenie, de atingeri ale seriei roșii sau trombocitare. Sînt menționate trombocitopenii izolate, anemii feriprive și chiar pancitopenie.

Manifestări cardiovasculare : se citează adesea bradicardia și hipotensiune arterială.

Manifestări renale, care cuprind numai creșteri ale creatininemiei, ce diminuează în cursul tratamentului.

Manifestări imunoalergice destul de reduse ca frecvență și care au constat în edeme de tip Quincke, unele manifestări cutanate sau hepatice.

Investigațiile efectuate de autori la Centrul de farmacovigilență din spitale, pe parcursul a 18 luni de utilizare a Cimetidinei, evidențiază toate tipurile de reacții adverse citate de literatura de specialitate și anunțate de medicii din Paris și 16 orașe din Franța.

*Elena Cristea*

# Cercetarea cromatografică a unor glicozizi cardenolidici

**Maria-Magdalena Molnar, I. Popa**

**REZUMAT** *S-au utilizat sisteme de developare adecvate pentru separarea cromatografică în strat subțire a unor glicozizi cu ciclu cardenolidic (digitoxina, oleandrina, loganina). Pentru identificarea spoturilor sînt indicate reacțiile Kedde și Raymond, care își mențin valabilitatea atît timp cît ciclul lactonic este intact. Prezența loganinei impune și cercetarea stricninei și a brucinei, deoarece intoxicația a avut loc cu un preparat de* Strychnos nux vomica *(tinctură sau extract fluid).*

*Glicozide cardiace*
***Cromatografie***
*Intoxicație*

În cazul unei intoxicații și în lipsa unor date preliminare se aplică procedeele generale ale cercetării toxicologice. Dacă evenimentul a avut loc cu compuși de natură organică fixă, se va proceda la cercetarea lor după metoda clasică, extracția avînd loc apoi cu solvenți organici din mediu acid, apoi din cel alcalin.

În cazul glicozizilor extracția se realizează cu ajutorul cloroformului din mediu acid. Reziduul rămas în urma evaporării solventului va servi la identificarea glicozizilor prin aplicarea reacțiilor Keller-Kiliani, Lafon (1), Kedde (2) sau Raymond (4), însă reacția pozitivă nu aduce nici o lămurire asupra naturii compusului. Pentru definirea glicozidului și precizarea diagnosticului de intoxicație, se impune folosirea unor metode fizico-chimice, așa cum este cromatografia în strat subțire.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

În experimentările noastre s-a operat cu soluții alcoolice de digitoxină, oleandrină și loganină. Pentru separarea cromatografică au fost folosite mai multe sisteme, însă cele mai concludente separări s-au obținut cu următoarele sisteme de developare :

*I.* Benzen-acetat de etil-dietilamină (35:10:5).

*II.* Benzen-dioxan-acetonă-amoniac 25% (25:10:14:1).

*III.* Cloroform-acetonă-dietilamină (25:20:5).

S-au folosit plăci 9,5/13 cm, cu strat de silicagel G de 0,3 mm, activate o oră la 115°C.

Pentru revelarea spoturilor s-a recurs la reacțiile indicate de Kedde (acid 3,5-dinitrobenzoic) și Raymond (1,3-dinitrobenzen) care

evidențiază glicozizii cu ciclu cardenolidic (butenolidic). Reacțiile respective sînt pozitive atît timp cît ciclul lactonic este intact (4).

Pentru executarea reacției Kedde pulverizarea plăcii are loc mai întîi cu soluția metanolică 2% de acid 3,5-dinitrobenzoic, iar după uscare, cu hidroxid de potasiu 2 N.

La executarea reacției Raymond, după pulverizare cu soluție 1% de 1,3-dinitrobenzen în benzen și uscare 5 minute la 60°C, se tratează cu o soluție care conține 6 g hidroxid de sodiu în 45 ml metanol și 25 ml apă distilată.

Colorațiile care apar diferențiază foarte bine cei trei glicozizi separați.

*Tabelul I*

**Corelațiile spoturilor de glicozizi obținute prin reacțiile Kedde și Raymond**

| Reacția | Coloratia spotului | | |
|---|---|---|---|
| | Digitoxina | Oleandrina | Leganina |
| Kedde | albastru violetă | roșie | roz |
| Raymond | roșie | albastru violetă | violacee |

Utilitatea reacției Kedde pentru glicozizii cardenolidici a fost subliniată și de Kisser (5).

Operîndu-se cu soluții alcoolice de referință s-au obținut, prin folosirea sistemelor de developare amintite, valorile $R_f$ menționate în tabelul II.

*Tabelul II*

**Valorile $R_f$ ale spoturilor de glicozizi separați**

| Glicozidul | Sistemul de migrare și valoarea $R_f$ | | |
|---|---|---|---|
| | I | II | III |
| Digitoxina | 0,18 | 0,27 | 0,56 |
| Oleandrina (Poliandrina „Teva") | 0,59 | 0,72 | 0,81 |
| Loganina | 0,53 | 0,59 | 0,76 |

Loganina (loganozid), ca substanță de referință, s-a obținut din tinctura de nucă vomică și din *semen strychni*.

În cazul că reacțiile Kedde și Raymond au fost pozitive numai pentru loganină, se impune cercetarea stricninei și a brucinei, întrucît intoxicația nu a putut avea loc decît cu un preparat de *Strychnos nux vomica*, fie tinctură sau extrafluid.

Pentru izolarea și caracterizarea acestor alcaloizi, soluția apoasă (lichidul R acid) rămasă după extracția glicozizilor se va alcaliniza și extrage cu cloroform ; reziduurile obținute vor servi pentru separarea cromatografică și evidențierea spoturilor cu reactivul Munier-Macheboeuf și iodoplatinat de potasiu.

## CONCLUZII

Din cuprinsul lucrării se desprind următoarele concluzii :

*1.* În cazul unei intoxicații cu glicozizi, pentru precizarea naturii compusului se impune aplicarea cromatografiei în strat subțire.

*2.* Reacțiile Kedde și Raymond sînt indicate pentru evidențierea glicozizilor cu ciclu cardenolidic.

*3.* Prezența loganozidului pe cromatoplacă impune cercetarea stricninei și a brucinei, căci acest glicozid provine din preparate de *Strychnos nux vomica* (tinctură sau extract fluid).

## BIBLIOGRAFIE


1. T. STAN, I. POPA — Toxicologie generală, lucrări practice, Edit. I. M. F. București, 1978.
2. T. TSCHESCHE, G. GRIMMER, F. SEEHOFER — *Chem. Ber.*, 1953, 86, 1 235, M. L. Lewhart, W. Wehrli, T. Teichstein — *Hely. chim. Acta.*, 1963, 46, 505.
3. T. FEHER — *Mikrochim. Acta.*, 1965, 105.
4. GH. BOROȘ, I. POPA, ANGELA VOICU, N. IOANID — *Farmacia (Buc.)*, 1967, XV, 5, 269—273.
5. W. KISSER — *Arch. Toxikol.*, 1969, 25, 27.



Articol intrat în redacție la 9.V.1980

Indicele de clasificare : 615.711.53—099—07:545.844


## SUMMARY


*Maria Magdalena Molnar, I. Popa* — CHROMATOGRAPHIC STUDY OF SOME CARDENOLID GLYCOZIDES

Adequate development systems were used for thin layer chromatography of some glycozides with a cardenolid cycle (digitoxin, oleandrine, loganin). For identification of the spots the Kedde and Raymong reactions were used, which maintain their validity as long as the lactone cycle remains intact. The presence of loganin imposes the determination of strychnine and brucine as cases of intoxication occurred with a *Strychnos nux vomica* product (tincture of fluid extract).


## РЕЗЮМЕ


*Мария-Магдалена Молнар, И. Попа* — ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ КАРДИНОЛОВЫХ ГЛЮКОЗИДОВ

Для хроматографического исследования с применением тонкослойного метода некоторых глюкозидов обладающих карденолидовым циклом авторы применили следующую систему проявления (дигитоксина, олеандрина, логонина).

Для идентификации пятен авторы считают показанными реакции Кедде и Реймонда, сохраняющих свою действенность постольку поскольку лактоновый цикли остается интактным.

Наличие логанина обусловливает также и исследование стрихнина и бруцина так как отравление произошло препаратом *Strychnos nux vomica* настойка или ж жидкая вытяжка.

# REFERAT

MEDICAMENTELE BETA-BLOCANTE ADRENERGICE ÎN AFECȚIUNI TIROIDIENE, **Cl. Laroche, G. A. Cremer, A. Boissonnas, M. Detilleux,** Thérapie, 1980, 35, 1, 45—60

Medicamentele beta-adrenolitice sînt folosite frecvent în tratamentul hipertiroidiilor. Ele prezintă avantajul diminuării efectelor nedorite la nivelul cordului, determinate de medicația de uz curent (antitiroidiene de sinteză).

Dintre beta-blocante, cel mai folosit este propranololul. Administrat oral, în 2—3 prize, el produce o diminuare netă a tremurăturilor, o scădere a ritmului cardiac, o redusă influență asupra exoftalmiei și nu modifică în mod semnificativ nivelul hormonilor tiroidieni în sînge.

Substanța se poate folosi cu bune rezultate în pregătirea bolnavilor pentru tiroidectomie.

Interacțiunile existente între hormonii tiroidieni și catecolamine justifică folosirea medicamentelor beta-adrenolitice în tratamentul hipertiroidiilor.

*Elena Cristea*

# Cercetări privind realizarea unui preparat de tip „Instant" (Ulcovex) în ulcerul gastric și duodenal. Nota I. Contribuții la studiul chimic al produsului Calendulae flores, obținerea extractului de tip „instant" și stabilirea metodologiei de control a acestuia

**Viorica Istudor, Monica Măntoiu, I. Bădescu**

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultății de farmacie, București

**REZUMAT** *Întrebuințarea numeroaselor preparate de extracție vegetală în terapeutica modernă a prezentat interes pentru Laboratorul de farmacognozie, care a întreprins o serie de cercetări asupra unor ceaiuri medicinale, în scopul obținerii de noi forme farmaceutice.*

*Dintre aspectele abordate în studiile respective, autorii urmăresc înlocuirea actualei forme de administrare a ceaiurilor gastrice cu un preparat „instant", care să fie utilizat ca adjuvant în tratamentul maladiei ulceroase. Abordînd studiul produselor vegetale înscrise în formulele ceaiurilor gastrice 1 și 2, autorii propun menținerea unora dintre ele în formula stabilită.*

*Unul dintre aceste produse vegetale este* Calendulae flores. *Cercetările efectuate asupra sa au condus la :*

*— identificarea și dozarea alantoinei, acidului cafeic și clorogenic, compuși necitați de literatura de specialitate consultată, în această specie ;*

*— obținerea extractului de tip „instant", formă avantajoasă de administrare, ușor conservabilă și*

*— elaborarea metodologiei de control a extractului realizat.*

*Compoziția chimică a preparatului obținut îi determină pe autori să afirme că aceasta justifică activitatea farmacologică.*

***Identificarea și dozarea alantoinei, acidului cafeic și clorogenic.***

*Prepararea unui extract de tip „instant"*
*Metodologie de control*

*Plante*
*Prepararea medicamentelor*
*Ulcer gastroduodenal*

Studiul de față a fost instituit ca urmare a sesizării Comisiei medicamentului și farmacovigilenței (1) referitoare la deficiențele ce le prezintă actualele formule ale celor două ceaiuri gastrice (2), legate atît de formulare (în formulele respective sînt înscrise produse vege-

tale din grupa principiilor amare ca *H. Centauri* și *H. Taraxaci,* care contribuie la menținerea hiperacidității gastrice ce a favorizat apariția ulcerului) (3, 4), cît și de forma de administrare (dozaj inexat, neomogenitatea amestecului cauzată de separarea produselor vegetale conform densității lor etc.).

Cercetările noastre își propun remedierea acestor neajunsuri prin :

*I.* reformularea celor două ceaiuri, de așa manieră încît să conducă la obținerea unui singur preparat cicatrizant ;

*II.* înlocuirea actualei forme de administrare prin extracte de tip „instant".

Preparatul ce ne propunem a-l obține poate fi administrat atît preventiv, cît și curativ, în ulcerul gastric și duodenal. Considerăm că acest preparat este necesar terapeuticii, deoarece nu există produs similar, iar materia primă vegetală utilizată la obținerea sa este indigenă, unele dintre produse fiind mult solicitate la export. Realizînd această formă farmaceutică, calitativ superioară ceaiurilor existente, aducem o modestă contribuție la valorificarea superioară a plantelor medicinale.

Pentru stabilirea formulei „Ulcovex"-ului am procedat mai întîi la eliminarea produselor vegetale din grupa principiilor amare înscrise în vechile formule ale ceaiurilor gastrice, menținînd numai acele produse cu acțiune cicatrizantă, antispastică, antiinflamatorie și carminativă, la care am adăugat unele produse cu acțiune net cicatrizantă.

Mergînd pe linia introducerii în terapeutică a extractelor uscate hidrosolubile, care prin simpla dizolvare în apă să conducă la obținerea unor soluții extractive, competitive cu infuziile proaspete și care să înlocuiască deci actuala formă de administrare a ceaiurilor, am procedat la prepararea mai multor extracte uscate care, asociate în anumite proporții, să permită realizarea acestui produs farmaceutic.

Calitatea acestor extracte și a produsului finit (ULCOVEX) am urmărit-o cu ajutorul unei metodologii de control elaborată de noi, această problemă constituind, de fapt cel de al treilea obiectiv al cercetărilor noastre.

Plecînd de la ideea menținerii unor produse vegetale înscrise în vechile formule ale ceaiurilor gastrice, am abordat succesiv studiul chimic al unora dintre ele, urmînd ca experimentările farmacodinamice să decidă menținerea sau eliminarea lor din formula noului preparat. „Suita" acestor lucrări o inaugurăm cu studiul produsului „*Calendulae flores*".

*Calendula officinalis L.* (gălbenele, filimică, calinică etc.) (5—7), specia producătoare a acestui produs, este o compozită cunoscută încă din antichitate (6—10), ce își găsește multiple utilizări și astăzi, atît ca produs vegetal cu acțiune cicatrizantă și antiinflamatorie în plăgi și ulcere (8—11), cît și ca materie primă pentru obținerea unor compuși triterpenici și carotinoidici (12).

Sub aspectul acțiunilor sale, prezența acestui produs în formula ceaiului gastric cicatrizant este motivată. De aceea ne-am permis să abordăm studiul acestui produs vegetal urmărind :

1. Depistarea unor constituenți chimici clasici care să justifice acțiunea cicatrizantă ;

2. obținerea unui extract de tip „instant", care să înlocuiască actuala formă de administrare a ceaiurilor gastrice ;

3. stabilirea metodologiei de control a extractului obținut.

*Studiile farmacochimice anterioare* efectuate de Friedrich (13) au condus la identificarea heterozidelor isoramnetolului (isoramnetin-3 glucozida, isoramnetin-3 ramnoglucosida, isoramnetin-3 ramnoglucogalactosida și isoramnetin-3 rutosida). Gracza și Szasz (14) pun în evidență derivații fenolici și triterpenici (heterozide, alcooli, lactone), Auster și Schäfer (15) identifică heterozidele acizilor oleanolic și ursolic cu glucoza, galactoza și acidul glucuronic (16), izolează faradiolul și arnidiolul, Goodwin identifică derivații polienici : α-, β și γ-carotenul, licopina, violaxantina, flavoxantina, crizantemaxantina, neoxantina, xantofila, flavocromul, aurocromul etc. (17), iar Benigni amintește prezența vitaminei C, uleiului volatil, esterilor colesterolului cu acidul lauric, miristic, palmitic și stearic (18).

Cercetările lui Gessner, efectuate pe câini, în scopul stabilirii acțiunii farmacodinamice, au demonstrat un efect coleretic al produsului pe care-l atribuie sinergismului dintre uleiul volatil, carotinoide și hormoni, factori ce intervin în procesul de cicatrizare a rănilor prin grăbirea granulației și descongestionare.

Haubmerischer menționează formarea de protrombină în cantități masive sub acțiunea *calendulei officinalis,* considerînd efectul cicatrizant analog celui din *Hypericum* și *Arnica,* iar Felclova și Janeckowa stabilesc acțiunea antimicrobiană ca fiind maximă în timpul înfloririi și o corelează cu cea cicatrizantă (19).

Cunoscînd proprietățile net cicatrizante ale alantoinei (20—25) și larga sa răspîndire în specii de *Compositae* (24), pe baza relației metabolism-filogenie, ne-am propus investigarea acesteia și în specia *Calendula officinalis L.*

*Identificarea alantoinei* am efectuat-o în infuzii 5% preparate din produsul cu și fără receptacul, asupra cărora am practicat reacția Adamkiewicz-Hopkins-Colle (25—27). Rezultatele intens pozitive ne-au determinat să procedăm la separarea și identificarea cromatografică a sa, prin procedeul Tyihac modificat (28—29), folosind hîrtie Whatmann 2 și o soluție extractivă purificată (5 g produs vegetal în 20 ml etanol), din care am adus la start 0,1 ml. Ca substanță de referință am utilizat alantoina izolată anterior din *Symphytum officinale.* Developarea am efectuat-o cu n-butanol-acid acetic-apă, 4:2:2, v/v (parcurs util = 8—10 cm), iar revelarea, cu o soluție 1% p-dimetil-aminobenzaldehidă în HCl sol. 2 N, urmată de menținerea cromatogramei uscate la 50°C în etuvă, timp de 5 minute.

În aceste condiții din soluția de analizat au separat două spoturi ce s-au colorat în galben, cel cu Rf = 0,81 corespunzînd alantoinei martor.

Din aceste motive am considerat oportună *determinarea cantitativă* a acestei diureide din cele două sorturi de produs vegetal, în scopul stabilirii sortului de cea mai bună calitate.

Am aplicat metoda Kaczmarec și Walicka (30), pe care am adaptat-o la colorimetrul Speckol C. Zeiss Jena, principiul acestei metode constînd în colorimetrarea fenil hidrazonei acidului glicoxilic rezultat din hidroliza succesivă a alantoinei.

Pentru stabilirea condițiilor de lucru am determinat mai întîi dependența dintre absorbanță și lungimea de undă, precizînd minima de absorbție la 650 nm, iar maxima la 520 nm, apoi dependența dintre

concentrație și absorbanță, cu ajutorul unei sol. apoase 0,04 g% alantoină sintetică din care am luat cantitățile înregistrate în tabelul I. Absorbanța corespunzătoare acestora am determinat-o la 520 nm, în cuve de 1 cm grosime.

*Tabelul I*

| Nr. crt. | Ml. sol. etalon | mg alantoină/ml soluție | Absorbanța |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,25 | 0,004 | 0,285 |
| 2 | 0,50 | 0,008 | 0,305 |
| 3 | 0,75 | 0,012 | 0,330 |
| 4 | 1,00 | 0,016 | 0,355 |
| 5 | 1,25 | 0,020 | 0,390 |
| 6 | 1,50 | 0,024 | 0,570 |
| 7 | 2,00 | 0,032 | 0,550 |
| 8 | 3,00 | 0,048 | 0,455 |

Reprezentarea grafică a acestor valori (fig. 1, linia continuă) arată că între concentrațiile de 0,004 și 0,20 mg alantoină/ml soluție, absorbanțele respective se supun legii Lambert-Beer. Pentru acest interval am verificat reproductibilitatea metodei cu ajutorul calculului statistic (31, 32). Am obținut valorile :

$$r = 0{,}9980806$$
$$x = 0{,}1528226y - 0{,}0388899$$
$$y = 6{,}5184378x + 0{,}2547788.$$

Concordanța datelor calculului statistic (reprezentată în fig. 1, linia întreruptă) cu rezultatele determinărilor practice, demonstrează reproductibilitatea metodei.

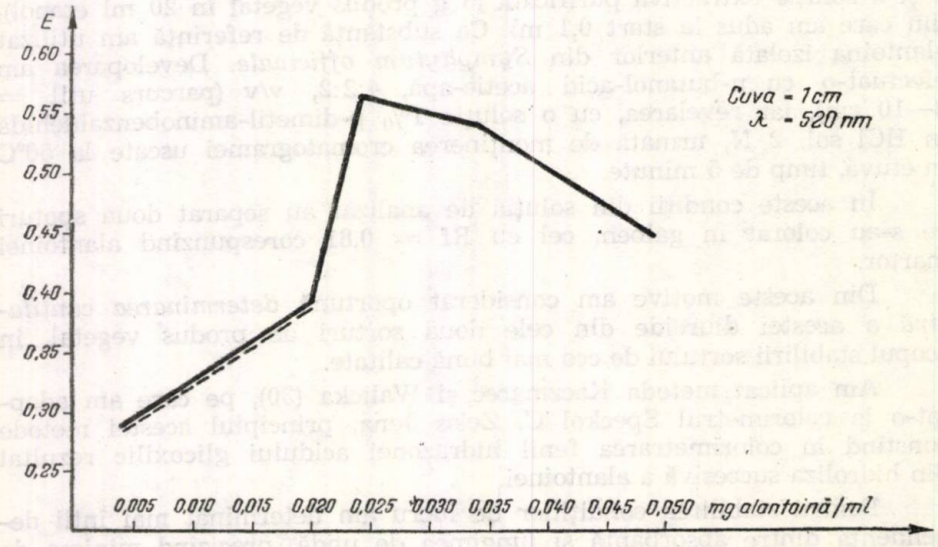



*Fig. 1* — Dependența dintre absorbanță și concentrație.

Acest fapt ne-a permis să trecem la dozarea alantoinei din produsul vegetal (ambele sorturi), utilizînd decoctul 2% din care am luat cîte 3 probe a 3 ml soluție, urmînd tehnica descrisă în metodă. Pentru fiecare probă am efectuat 5 citiri. În aceste condiții am determinat un conținut de 0,55—0,60 g% alantoină în *Calendulae flores cum receptaculis* și 0,25—0,30 g% în *Calendulae flores sine receptaculis.*

Întrucît produsul *Calendulae flores* este utilizat și pentru proprietăți coloretic-colagoge (8—10), iar literatura de specialitate atribuie această acțiune derivaților o-dihidroxifenolici (ODP) (acidului cafeic și îndeosebi acidului clorogenic) (3), atenția noastră a fost îndreptată către acești constituenți, urmărind atît separarea cromatografică, cît și determinarea lor cantitativă.

*Separarea și identificarea cromatografică a ODP-urilor* din produsul cu și fără receptacul am efectuat-o din soluțiile extractive hidroalcoolice 10% în metanol de 50°, din care am adus la start 0,1 ml. Ca martor am folosit soluții alcoolice 0,01% de acid cafeic și acid clorogenic din care am optat 0,03 ml. Am practicat cromatografia pe hîrtie Schelicher Schüll 2040b, în sistem ascendent, folosind ca solvent sol. 0,1N de HCl (33—34). După developarea și uscarea cromatogramelor am delimitat spoturile în u.v., apoi le-am pulverizat cu soluție alcoolică 3% de $FeCl_3$ și cu reactiv Arnow.

Din analiza cromatogramelor respective, ne-au atras atenția spoturilor cu Rf = 0,43 și 0,66 prezente în ambele soluții de analizat, ce se comportă identic cu acidul cafeic și clorogenic față de reactivii de revelare folosiți.

Aceste rezultate ne-au permis să abordăm în continuarea cercetărilor și *determinarea cantitativă a ODP-urilor,* folosind metoda fotocolorimetrică a lui Johnson (35), care constă în determinarea absorbanței derivaților diazoici ai polifenolilor, de culoare roșie-portocalie, rezultați din cuplarea acestora cu reactivul Arnow (1 g nitrit de sodiu, 1 g molibdat de sodiu și apă la 10 ml).

În acest scop am preparat soluții extractive hidroalcoolice 5% în metanol de 50° din produsul cu și fără receptacul, din care am luat cîte 1 ml baloane cotate de 10 ml, apoi am adăugat 1 ml soluție 0,5N HCl, 1 ml reactiv Arnow, 1 ml soluție N NaOH și am completat la semn cu metanol.

Intensitatea coloraților obținute le-am măsurat la fotocolorimetrul Speckol C. Zeiss Jena la 510 nm, în paralel cu probe martor în care am înlocuit reactivul Arnow cu 1 ml apă. Prin interpolarea absorbanțelor în curba etalon, determinată anterior (36), am calculat conținutul acestor derivați la 0,90—1,0 g% în sortul cu receptacul și 0,45—0,55 g% în sortul fără receptacul.

Remarcăm conținutul aproape dublu în alantoină și ODP-uri în produsul *Calendulae flores cum receptaculis,* comparativ cu *Calendulae flores sine receptaculis,* fapt ce ne permite să sugerăm folosirea în scopuri terapeutice numai a acestui sort.

Referindu-ne la mecanismul acțiunii cicatrizante, după opinia noastră, aceasta s-ar datora unui sinergism între alantoină, derivați triterpenici, flavonici și polienici, unde alantoina deține rolul dominant.

În scopul *obținerii extractului „siccum"* am aplicat o metodă clasică și economică, al cărui randament este de 85% în raport cu substan-

ţele extractive şi am obţinut o pulbere de culoare cafeniu-deschisă, cu miros plăcut, aromat, gust uşor amărui, slab higroscopică.

Cunoscînd relaţia existentă între prezenţa principiilor active într-un anumit preparat şi acţiunea sa farmacodinamică, am urmărit să stabilim o metodologie de control a extractului obţinut, avînd la bază analiza chimică calitativă şi cantitativă (37).

Pentru cunoaşterea competitivităţii extractului uscat obţinut de noi cu infuzia proaspătă, am efectuat o analiză chimică comparativă între soluţia apoasă 1% preparată din *Extractum Calendulae siccum* şi infuzia proaspătă 5%. Rezultatele obţinute sînt inserate în tabelul II.

*Tabelul II*

| Constit. ch. urmărit | Reacţia aplicată | Intensitatea reacţiei |
|---|---|---|
| Oze | R. Fehling (25) | intens pozitiv |
| Poliuronide | R. Molisch (25) | „ „ |
| | pp în $CH_3OH$ şi colorare cu hematoxilină (38) | „ „ |
| Deriv. flavonici | fluorescenţă U.V. (39) | „ „ |
| | R. Schibata (40—41) | „ „ |
| Deriv. triterpenici | R. Liebermann-Burchard (42) | „ „ |
| Deriv. lactonici pentaciclici | R. Keddé (39, 43) | „ „ |
| Alantoină | R. Adamckiewicz-Hopkins-Colle (25—27) | |

Studiile cromatografice efectuate asupra celor două forme farmaceutice obţinute din *Calendulae flores* au condus la identificarea alantoinei, a acidului cafeic şi a celui clorogenic, a derivaţilor triterpenici şi flavonici în ambele probe. Acest fapt ne determină să presupunem o similitudine de acţiune între infuzia proaspătă obţinută din produsul vegetal şi cea preparată ca extract uscat.

Determinările cantitative efectuate după metodele citate în literatura de specialitate (30, 35, 44—45) ne-au condus la următoarele rezultate (tabelul III), în cazul extractului de tip „Instant".

*Tabelul III*

| Determinarea | g% | Exprimat în: |
|---|---|---|
| Umidităţii (44) | 4,00—5,00 | apă |
| Alantoinei (30) | 0,90—1,10 | alantoină |
| Deriv. polifenolici totali (33—36) | 3,50—3,80 | acid cafeic |
| Deriv. flavonici (45) | 2,50—2,80 | rutozid |

În cazul determinării cantitative a ODP prin metoda Johnson (33—36), aceasta nefiind specifică acidului cafeic şi clorogenic, ci tuturor hidroxiacizilor aromatici, rezultatul reprezintă de fapt cantităţile însumate ale acidului cafeic, acidului clorogenic, flavonelor şi taninurilor. Deoarece toţi aceşti derivaţi s-au dovedit a fi activi farmacodinamici, considerăm că determinarea globală a acestor constituenţi este suficientă pentru aprecierea activităţii farmacodinamice a extractului uscat, respectiv a calităţii sale.

## CONCLUZII

Cercetările efectuate asupra produsului *Calendulae flores* în scopul menținerii sau eliminării sale din formula ceaiului gastric cicatrizant de tip instant, au condus la :

*1.* identificarea alantoinei, constituent chimic necitat de literatura de specialitate în specia studiată, stabilind un conținut de 0,55—0,60 g% în *Calendulae flores cum receptaculis* și 0,25—0,30 g% în *Calendulae flores sine receptaculis ;*

*2.* separarea și identificarea cromatografică a acidului cafeic și a celui clorogenic, compuși de asemenea necitați de literatura de specialitate în această specie, apreciind conținutul în derivați polifenolici totali exprimați în g acid cafeic la 0,90—1% în sortul cu receptacul și 0,45—0,55% în sortul fără receptacul ;

*3.* obținerea unui extract uscat din *Calendulae flores cum receptaculis,* hidrosolubil, conservabil, cu calități organoleptice deosebite ;

*4.* stabilirea metodologiei de control a extractului preparat de noi, care ne-a permis să identificăm alantoina, acidul cafeic și acidul clorogenic, flavonele, taninul catechic, heterozidele triterpenice, derivații lactonici pentaciclici, poliuronidele, ozele și să precizăm un conținut de 0,90—1,1 g% alantoină, 3,50—3,80 g% derivați polifenolici totali și 2,50—2,80 g% flavone.

Deși atît de mult utilizat produsul *Calendulae flores* pentru acțiunea sa cicatrizantă, mecanismul de acțiune încă nu este prea bine precizat. Noi presupunem că este vorba de un sinergism de acțiune între alantoină, heterozidele triterpenice și ODP, acestora fiindu-le atribuită acțiunea coleretic-colagogă. Prin mărimea secreției biliare, în duoden are loc anihilarea acidității eliminate de stomac, creînd astfel condiții prielnice cicatrizării ulcerației.

Formării masive de fibrină sub acțiunea sucului sau extractului de *Calendula officinalis* i se poate atribui acțiunea hemostatică, în cazuri de ulcer sau neoplasm gastric, iar iritarea mucoasei de către derivații triterpenici are ca urmare mărirea irigației sanguine locale, contribuind astfel la grăbirea procesului de cicatrizare.

Avînd în vedere conținutul mai bogat în principii active al produsului *Calendulae flores cum receptaculis* și faptul că nu reclamă manoperă suplimentară la condiționare, recomandăm utilizarea sa sub această formă.

## BIBLIOGRAFIE


1. * * * — Minuta încheiată în aprilie 1974 de Comisia medicamentului și farmacovigilență.
2. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală Editura medicală, București, 1976, pp. 1 225—1 226.
3. PARIS R., MOYSE H. — Matière médicale, Ed. Masson & Cie, Paris, 1971, vol. III, p. 106.
4. TEUCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag Berlin, 1972, vol. I, p. 165.
5. * * * — Flora R.P.R., Ed Academiei R.S.R., 1964, vol. IX, p. 590—594.
6. PANTZU C. Z. — Plante cunoscute de poporul român, Ed. Casei școalelor, București, 1929, p. 100.
7. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Academiei R.S.R. București, 1968, p. 37.
8. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, VEB, G. Fischer Verlag Jena, 1931, vol. II, p. 1 256.

9. KROEBER L. — Das Neuzeitliche Kräuterbuch, Hippokrates Verlag, Stuttgart-Leipzig, 1937, vol. II, p. 279.
10. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologhischen Heilmittel, G. Thieme Verlag, Leipzig, 1938, vol. I, p. 778.
11. ZIMMERMAN F. — *Med. Klin.*, 1959, *54*, 9—14.
12. BĂDESCU I. — Teză de doctorat, I.M.F., Tg. Mureș, 1975.
13. FRIEDRICH H. — *Arch. Pharm. Weinheim*, 1962, (6), 464.
14. GRACZA L., SZASZ K. — *Acta pharm. hung.*, 1968, *38*, 118—125.
15. AUSTER SCHÄFER — Arzneipflanzen, G. Thieme Verlag, Leipzig 1958.
16. ZIMMERMANN F. — *Helv. chim. Acta*, 1946, *29*, 1 455.
17. GOODWIN W. — *Biochem. J.*, 1954, *58*, 90, Liverpool, Univ. Dep. Biochem., ref. în Chem. Zentralblatt, 1957, 13 394.
18. BENIGNI CAPRA — Pianti medicinali, Inverni e Bella Beffa Milano, 1962, vol. I, p. 185.
19 FELKLOVA M., JANECKOWA M. — *Čs. Farm.*, 1957, *6*, 577.
20. DELAVILLE M. — Industrie de la parfumerie et de la cosmetique, 1957, *12*, (5), 5 172—5 176.
21. CAHEN R., PERSSONIER A. — *Ann. pharm. franç.*, 1963, *21*, (3), 215—222.
22 CAHEN R., PERSSONIER A. — *Ann. pharm. Franç.*, 1963, *21*, (5), 405—411.
23. LUBOWE I., MECCA S. B. — Riv. Ital, Essenze, Profuni, Cosmetici, Saponi, 1965, *47*, (1), 85.
24. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, Birkhäuser Verlag, Basel-Sttutgart, 1964.
25. WATIEZ N., STERNON F. — Elements de chimie végétale, Masson & Cie, Paris, 1942, p. 714.
26. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, București, 1959, vol. I, p. 690.
27. PAECH M., TRACEY M. V. — Modern Methods of Plant Analysis, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955, vol. IV, p. 123.
28. TYIHAK E. — *Pharm.*, 1963, *31*, (1), 51.
29. CONSTANTINESCU E., SOMMER L. — Rev. med. (Tîrgu Mureș), 1957, *13*, (2), 182—185.
30. KACZMAREK F., WALICKA A. — Bul. Inst. Roslinnych-Leczniczch, 1958, *4*, 273.
31. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, Ed. tehnică, București, 1956, 486.
32 STEINBACH M. — Calculul statistic în medicină și biologie, Ed. Academiei R.S.R., București, 1961, p. 233.
33. NICHIFORESCU E., CUCU V. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, *23*, 419.
34. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU D., NICHIFORESCU E., CHILIMEN M., MITEA S., — *Farmacia (Buc.)*, 1968, *16*, (1), 21—27.
35. JOHNSON G., SCHAL L. A. — Amer. Potato. J., 1957, *34*, 200.
36. ALBULESCU D., PALADE M., SAITOC FL. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, *28*, (1), 33.
37. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER L., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *12*, (7), 385—389.
38. LANGERON M. — Precis de microscopie, Collection de precis medicaux, Masson & Cie., Paris, 1949, p. 1 364.
39. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, *Veb* Gustav, Fischer Verlag, Jena, 1966, p. 214, p. 239.
40. SHIBATA S., YOSHIRRO N. — *Chem. Bull. (Tokio)*, 1965, *11*, 167, ref. în C.A., 1965, *59*, 6 372.
41. TAUBÖCK K. — Naturwissenschaften, 1942, *32*, 439.
42. BRIESCKORN C., HOFMANN H. — *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1967, *297*, 10, 577.
43. FARNSWORTH N. R. — *J. pharm. Sci.*, 1966, *55*, (3), 225—276.
44. * * * — Farmacopeea Română, Ed. medicală, București, 1976, p. 776.
45 CONSTANTINESCU D. GR., OȚELEANU RODICA — *Farmacia (Buc.)*, 1956, *4*, 5, 397—400.

Articol intrat în redacție la 14.V.1980

Indicele de clasificare : 615.32 Calendulae flores — 06:616.33/.342—002.44

# Cercetări privind reformularea ceaiurilor gastrice

**Viorica Istudor, Aurelia Cristea, D. Lupuleasa**

Lucrare efectuată în Laboratoarele de farmacognozie și farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

*Abordarea acestui studiu a fost urmarea sesizării Comisiei medicamentului privind deficiențele dependente de formulare, ale celor 2 ceaiuri gastrice înscrise în nomenclatorul, de produse farmaceutice. Cercetările efectuate de autori demonstrează efectul nefavorabil al acestor ceaiuri asupra cicatrizării ulcerelor gastrice și duodenale. De aici decurge necesitatea înlocuirii lor cu un ceai antiulceros. Formula acestuia a fost obținută prin eliminarea din formulele ceaiurilor gastrice a acelor produse vegetale incriminate în inducerea efectului negativ și prin adăugarea altor 2 produse vegetale cu acțiune cicatrizantă sau antispastică.*

*Determinarea calității ceaiului rezultat (în 2 variante) este realizată cu ajutorul unei metodologii de control care are la bază corelația dintre compoziția chimică și activitatea farmacodinamică. Astfel se stabilesc normele de calitate.*

*Experimentarea farmacodinamică scoate în evidență efectul pozitiv al ceaiului antiulceros (formula I). Se dau indicații cu privire la modul de utilizare.*

*Ceai*
*Prepararea medicamentelor*
*Gaster*

Utilizarea curentă a ceaiurilor medicinale înscrise în nomenclatorul de produse farmaceutice, îndeosebi a ceaiurilor gastrice ca adjuvante în tratamentul ulcerelor și gastritelor, maladii frecvent întîlnite și în țara noastră, ne-a suscitat interes pentru studiu.

Deși nomenclatorul prevede 2 ceaiuri gastrice pe care le recomandă în tratamentul ulcerului gastric și duodenal (ceai gastric) sau în hiperaciditate și flatulență (ceai gastric 2) (1), o analiză mai atentă a formulelor acestora scoate în evidență unele deficiențe care de fapt au fost semnalate și de Comisia medicamentului și pentru Farmacovigilență (2).

Deficiențele ceaiurilor constau în înscrierea în formulele respective a unor produse vegetale din grupa principiilor amare (*Taraxaci herba* — în ceaiul gastric și *Centauri herba* — în ceaiu gastric 2), care exercită o acțiune stimulatoare asupra secreției gastrice, deja în exces la unii ulceroși sau la bolnavii cu hiperaciditate. De asemenea, considerăm că și produsele cu uleiuri volatile (*Menthae piperitae herba* și *Valerianae radix* din ceaiul gastric, *Foeniculi* și *Coriandri fructus* din ceaiul

gastric 2) nu-şi justifică locul în aceste ceaiuri deoarece irită mucoasa gastrică, producînd greaţă, vomă, dureri abdominale etc. (3).

Reiese deci că nici una dintre cele două formule nu corespunde în totalitate scopului terapeutic propus. De aici decurge necesitatea înlocuirii acestora cu un ceai gastric antiulceros (cicatrizant). Pentru stimularea secreţiei gastrice bolnavii au la dispoziţie ceaiul tonic aperitiv (1).

În baza acestor considerente am eliminat produsele vegetale menţionate mai sus, precum şi *Polygonii avicularis herba* care, mărind conţinutul în tanin al ceaiului, ar putea deveni iritant gastric. În formula noului ceai am păstrat numai acele produse vegetale cu acţiune netă (4) cicatrizantă, antispastică, antiinflamatorie şi antihemoragică (5—6). Am păstrat *Coriandri fructus* numai într-una din formule, pentru acţiunea carminativă. Acestor produse am adăugat *Symphyti radix* pentru proprietăţile cicatrizante ale alantoinei (7) şi *Melissae folium*, pentru acţiunea antispastică. A rezultat astfel formula din tabelul I.

*Tabelul I*

**Formulele ceaiului antiulceros**

| Nr. crt. | Produsul vegetal | Cantitatea | |
|---|---|---|---|
| | | Formula I | Formula II |
| 1 | *Calendulae flores* | 10 | 10 |
| 2 | *Chamomillae flores* | 10 | 10 |
| 3 | *Millefolli flores* | 10 | 10 |
| 4 | *Hyperici herba* | 10 | 10 |
| 5 | *Melissae folium* | 10 | 10 |
| 6 | *Symphyti radix* | 5 | 5 |
| 7 | *Coriandri fructus* | 0 | 5 |

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

### A. Stabilirea metodologiei de control

Cunoscută fiind interdependenţa dintre structura chimică a principiilor active şi activitatea farmacodinamică, în elaborarea metodologiei de control a calităţii ceaiului rezultat, am apelat la analiza chimică calitativă (8—9) şi cantitativă (10—14), accesibilă oricărui laborator de fitochimie.

Deoarece ceaiurile medicinale se administrează sub formă de infuzii, pentru analiza chimică calitativă am folosit infuzia 2%. Din multitudinea constituenţilor chimici citaţi de literatura de specialitate în speciile ce alcătuiesc formula ceaiului antiulceros, ne-am oprit numai asupra acelora ce intervin în mecanismul de cicatrizare a ulcerelor. Practicînd reacţiile specifice fiecărui principiu activ, am reuşit să punem în evidenţă constituenţii înscrişi în tabelul II.

Determinarea cantitativă a principiilor active am efectuat-o conform metodelor descrise în literatura de specialitate (10—14), rezultatele respective fiind redate în tabelul III.

### B. Producerea ulcerelor gastrice şi tratamentul

Ulcerele gastrice au fost produse la şobolani prin stres, utilizînd tehnica de imobilizare prelungită, timp de 24 de ore, după un post prealabil de 24 de ore (metoda Rossi). Ne-am oprit la această metodă din

*Tabelul II*

**Rezultatele examenului chimic calitativ**

| Nr. crt. | Constituentul chimic urmărit | Reacţia practicată | Proba de analizat | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Formula I | Formula II |
| 1 | Alantoina | Adamkiewici-Hopkins-Cole (15—17) | violet | violet |
| 2 | Flavone | Schibata (18) | roşu-porto-caliu | roşu-porto-caliu |
| | | Täubock (19) | galben | galben |
| | | Chelaţi cu $Me^{+++}$ (20—21) | galben intens | galben intens |
| 3 | Tanin | $FeCl_3$ (19) | verde negricios | verde negricios |
| 4 | O.D.P. | Arnow (9,22) | roşu-porto-caliu | roşu-porto-caliu |
| 5 | Proazulene | E.P. (9) | verde gălbui | verde-gălbui |
| | | Kéddé (21) | violet | violet |
| 6 | Poliuronide | Precipitare în alcool, colorare cu hematoxilină (23) | pp violet | pp violet |

*Tabelul III*

**Rezultatele examenului chimic cantitativ**

| Nr. crt. | Constituentul | Metoda aplicată | g% | Constituentul în care se exprimă rezultatul |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Alantoina | Kaczmarek şi Walicka (11) | 0,09—0,12 | alantoină |
| 2 | Flavone | Constantinescu (12) | 0,30—0,40 | rutozid |
| 3 | Taninuri | Lang (13) | 0,05—0,15 | acid tanic |
| 4 | O.D.P. | Johnson (14) | 1,40—1,60 | acid cafeic |
| 5 | Proazulene | (24) | 0,002—0,003 | chamazulenă |

considerentul că stresul, respectiv componenta nervoasă, joacă în cele mai multe cazuri un rol esenţial în patogenia ulcerului gastric şi duodenal la om.

Tratamentul a fost efectuat oral, după eliberarea din contenţie, de 3 ori pe zi, timp de 2 zile. Am lucrat pe loturi de şobolani în greutate de 160—180 g, trataţi după cum urmează :

— lotul nr. 1 : apă distilată ;

— lotul nr. 2 : ceai gastric 1, infuzie 1% ;

— lotul nr. 3 : ceai gastric 2, infuzie 2% ;

— lotul nr. 4 : produsele eliminate din ceaiul gastric 1 şi 2, infuzie 0,5 şi respectiv 1% ;

— lotul nr. 5 : ceai antiulceros (formula I), infuzie 2%;
— lotul nr. 6 : ceai antiulceros (formula II), infuzie 2%.

La 3 ore după tratament animalele au fost sacrificate. Mucoasa gastrică a fost examinată cu lupa, numărîndu-se ulcerele hemoragice şi nehemoragice.

## REZULTATE

### A. Stabilirea metodologiei de control

Analiza chimică calitativă a pus în evidenţă faptul că între infuziile provenite din ceaiul antiulceros, formula I şi II, nu sînt diferenţe sesizabile. Uleiul volatil conţinut de *Coriandri fructus*, extras în cantitate mult prea mică cu apa, nu este decelabil.

Raportarea acestor rezultate s-a făcut la substanţa uscată. Umiditatea ceaiurilor este de 11—12% (10).

Nici în cazul examenului chimic cantitativ nu se constată diferenţe semnificative în conţinutul principiilor active al infuziilor celor 2 formule. De aceea rămîne ca experimentare farmacodinamică să hotărască care dintre acestea este mai adecvată scopului propus.

### B. Efectul asupra vindecării ulcerelor gastrice experimentale (tabelul IV)

La loturile de şobolani tratate cu ceai gastric 1 (lotul nr. 2) şi cu produsele din ceaiurile gastrice 1 şi 2, incriminate de noi ca avînd efect negativ asupra ulcerelor (lotul nr. 4), am înregistrat un număr de ulcere

*Tabelul IV*

**Efectul asupra vindecării ulcerelor gastrice experimentale**

| Nr. lot | Tratamentul | Nr. ulcere (media pe lot) | | | | Efect pozitiv | Efect negativ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Hemoragice | | Nehemoragice | Total | | | |
| | | > 3 mm | < 3 mm | | | | | |
| 1 | Apă distilată | — | 3 | 1 | 4 | — | — — | — |
| 2 | Ceai gastric | 1,8 | 11 | 1,2 | 14 | — | 250% | <0,001 |
| 3 | Ceai gastric 2 | — | 3,7 | 2 | 5,7 | — | 42% | <0,05 |
| 4 | Produsele eliminate din ceaiul gastric 1 şi 2 | 0,8 | 6,7 | 2,5 | 10 | — | 150% | <0,001 |
| 5 | Ceai antiulceros formula I | — | 2,1 | 0,1 | 2,2 | 45% | — | <0,05 |
| 6 | Ceai antiulceros formula II | 0,7 | 4 | 0,2 | 4,9 | — | 22% | >0,05 |

gastrice foarte semnificativ statistic ridicat ($p < 0,001$) faţă de lotul martor (lotul nr. 1). De asemenea, lotul tratat cu ceaiul gastric 2 (lotul nr. 3), a prezentat un număr de ulcere crescut semnificativ statistic ($p < 0,05$), faţă de martori.

Ceaiul antiulceros formula II (lotul nr. 6) n-a influenţat semnificativ numărul ulcerelor gastrice.

S-a remarcat în sens pozitiv ceaiul antiulceros formula I (lotul nr. 5) care a redus semnificativ statistic ($p < 0,05$) ulcerele gastrice experimentale.

În cazul ceaiului gastric I, 47% din ulcerele hemoragice au depăşit 5 mm.

## CONCLUZII

Rezultatele cercetărilor noastre experimentale, fitochimice şi farmacodinamice au confirmat ipoteza de lucru.

Ceaiurile gastrice 1 şi 2, înscrise în nomenclatorul de Produse farmaceutice, au avut efect negativ asupra vindecării ulcerelor gastrice provocate experimental la şobolani prin stres. Ceaiul gastric 1 s-a dovedit mult mai nociv decît ceaiul gastric 2.

Am demonstrat experimental acţiunea negativă asupra cicatrizării ulcerelor gastrice a produselor din ceaiurile gastric 1 şi 2, incriminate de noi în inducerea efectului nefavorabil *(H. Taraxaci, Rad. Valerianae, H. Menthae piperitae* şi respectiv *H. Centauri, Fr. Foeniculi* şi *H. Polygoni avicularis).*

Formula I, propusă pentru un ceai antiulceros care să înlocuiască cele 2 ceaiuri gastrice, a dovedit efectul pozitiv scontat în ulcerul gastric experimental.

*Fructus Coriandri* păstrat în formula II pentru acţiunea lui carminativă citată în literatura de specialitate contracarează efectul pozitiv al celorlalte produse asociate.

Metodologia de control a calităţii ceaiului respectiv elaborată de noi, este accesibilă oricărui laborator de fitochimie.

Pe baza datelor din literatura de specialitate şi a rezultatelor experimentale obţinute, sîntem pentru înlocuirea ceaiurilor gastrice 1 şi 2, cu un ceai antiulceros, avînd formula I.

Recomandăm administrarea acestui ceai în ulcerul gastric şi duodenal, sub formă de infuzie 2%, aproximativ 250 ml, de 2—3 ori pe zi. În perioada de criză ulceroasă indicăm administrarea ceaiurilor după mese, la cca $1^1/_2$ — 2 ore (cînd apar durerile).

## BIBLIOGRAFIE


1. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 1 225.
2. * * * — Minuta încheiată de Comisia Medicamentului şi pentru farmacovigilenţă, din aprilie 1974.
3. TEUTCHER E. — Pharmakognozie, Akademie Verlag, Berlin, 1972, vol. I, 165.
4. RÁCZ-KOTILLA E., RÁCZ G., ADAM S. — Congresul naţional de farmacie, Bucureşti, 7—9 noiembrie 1968.
5. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, VEB G. Fischer Verlag, Jena, 1931, vol. II, pp. 778, 898, vol. II, pp. 1 866, vol. III, pp. 1 911, 1 957.
6. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Leipzig, 1938, vol. I, pp. 778, 898. vol. II, pp. 1 866, vol. III, pp. 1 911, 1 957.
7. REPTA M. — Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1966.
8. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER L., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.),* 1964, *12,* (8), 385.
9. FARNSWORTH N. R. — *J. Pharm. Sci.,* 1966, *55,* (3), 225—276.
10. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 776.
11. KACZMAREK F., WALICKA A. — Bul. Inst. Roslinnych-Leczniczych, 1958, *4,* 273.
12. CONSTANTINESCU D. GR., OŢELEANU RODICA — *Farmacia (Buc.),* 1956, *4,* (3), 244—252.
13. * * * — Farmacognozia practică. Litografia I.M.F., Bucureşti, 1970, vol. I, p. 158.
14. JOHNSON G., SCHAL L. A. — *Amer. Potato J.,* 1957, *34,* 200.
15. WATTIEZ N., STERNON F. — Eléments de chimie végétale, Masson & Cie., Paris. 1942, p. 714.

16. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1959, vol. I, p. 690.
17. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Springer Verlag, Berlin-Gottingen-Heidelberg, 1955, vol. IV, p. 123.
18. SCHIBATA S., YOSHIRRO N. — *Chem. pharm. Bull.*, 1965, *11*, 167, în C.A., 1965, *59*, 6 372 h.
19. TAUBÖCK K. — Naturwissenschaften, 1942, *30*, 439.
20. HÖRHAMMER L., HÄNSEL R. — Arch. Pharm., 1951, *284—56*, 256.
21. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, VEB G. Fischer, Jena, 1966, 214.
22. NICHIFORESCU E., CUCU V. — Ann. Pharm. Fr., 1965, *23*, 419.
23. LANGERON M. — Précis de microscopie, Collection de Précis medicaux, Ed. Masson &, Paris, 1949, 1 364.
24. SOMMER L., PALADE M., REPTA M., MARINO B. — Farmacia (Buc.), 1967, *15*, 689.

Articol intrat în redacţie la 28.IV.1980

Indicele de clasificare : 615.32:616.33:615.414—06

## SUMMARY

*Viorica Istudor, Aurelia Cristea, D. Lupuleasa* — STUDY OF NEW FORMULAS FOR GASTRIC TEAS

The Drug Commission drawing attention to the deficiences of the two gastric teas on the nomenclature of pharmaceutical products and their unfavourable effect on cicatrization of gastric and duodenal ulcer, a new product was prepared eliminating the plants with a negative effect and adding another two plant products with a cicatrizing or antispastic effect.

The quality of the tea in two variants was checked by a control methodology based upon the correlation between its chemical composition and pharmacodynamical effect, thus establishing the quality norms.

Pharmacodynamic testing revealed the positive effect of the antiulcer tea (formula I). Indications are given regarding its administration.

## РЕЗЮМЕ

*Виорика Истудор, Аурелия Кристя, Д. Лупулеаса* — ИССЛЕОДВАНИЯ ПО ПОВОДУ РЕФОРМУЛИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОВ ЖЕЛУДОЧНОГО ЧАЯ

Соответствующие исследования являются результатом оповещения «Лекарственной комиссии» недостатков формулирования в аптеках 2 желудочных чаях, фигурирующих в аптечных номенклаторах.

Осуществленные авторами исследования доказали неблагоприятное действие этих чаев на рубцевание язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате чего чувствовалась необходимость замены их каким-либо противоязвенным чаем. Рецепт этого чая был получен путем устранения из формулы желудочного чая тех растительных препаратов, которых говорилось, что они являются причиной неблагоприятного его действия, а также и добавлением других двух растительных продуктов, обладающих рубцующим или противотоксическим действием.

Определение лекарственных свойств этих чаев, согласно двум вариантам рецептов, удалось осуществить при помощи контрольных сетодов, в основе которых лежит отношение между химическим составом и фармако-динамическим эффектом: — этим путем были установлены качественные нормы.

Фармако-динамическое экспериментирование полученных препаратов указало на положительное действие противоязвенного чая — формула I; приводятся указания относительно условий использования.

# Cercetări asupra acțiunii anestezice locale ale unor 2-(p-X-fenil)-5-Y-4-(β-dietilamino-carbetoxi)-tiazoli *

**Aurelia Cristea**

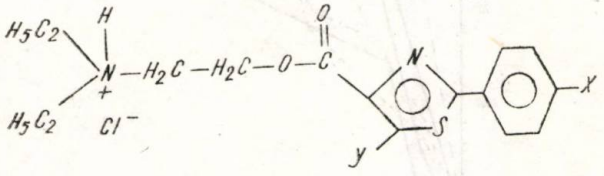
Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București

**REZUMAT** *S-a cercetat experimental, pe animale de laborator, acțiunea anestezică locală de infiltrație și de suprafață, a unor noi esteri (1—6) ai dietilaminoetanolului cu acizi 2-(p-X-fenil)-4-tiazolil-carboxilici respectiv cu acidul 2-fenil-5-Br-4-tiazolil-carboxilic, comparativ cu procaina.*

*Puterea de penetrație și intensitatea acțiunii anestezice de conducere a crescut prin înlocuirea restului p-amino-fenil din molecula procainei cu restul 2-aril-4-tiazolil; a crescut însă și efectul iritant.*

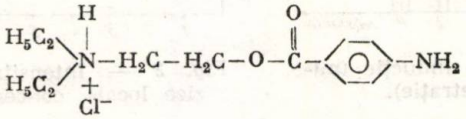
*Tiazine*
*Anestezice*

S-a cercetat experimental, pe animale de laborator, acțiunea anestezică locală a unor noi esteri (1—6) ai dietilaminoetanolului cu acizi 2-(p-X-fenil)-4-tiazolil-carboxilici respectiv cu acidul 2-fenil-5-Br-4-tiazolil-carboxilic :



| Compus | X | Y |
|---|---|---|
| 1 | $-OC_2H_5$ | H |
| 2 | $-CH_3$ | H |
| 3 | $-H$ | H |
| 4 | $-Cl$ | H |
| 5 | $-Br$ | H |
| 6 | $-H$ | Br |

Cercetările au fost efectuate comparativ cu procaina, ester al dietilaminoetanolului cu acidul p-amino-benzoic :



* Testările au fost efectuate la solicitarea disciplinei de chimie organică, Facultatea de farmacie Cluj-Napoca, unde au fost sintetizați compușii.

## METODE

I. *Testul Sollman* l-am utilizat pentru cercetarea acţiunii anestezice de conducere, pe plex lombosciatic de broască (1).

Substanţele sub formă de clorhidraţi au fost aplicate pe plex în soluţie apoasă, cîte 2 ml din soluţii de concentraţie $1.10^{-1}$ mol/l şi $1/6.10^{-1}$ mol/l.

Timpul de retracţie a labei din soluţia de acid clorhidric 0,5% a fost cronometrat iniţial şi din minut în minut, pînă la abolirea reflexului, considerată cînd timpul de retracţie atinge 30 de secunde.

II. *Testul Regnier* l-am utilizat pentru cercetarea acţiunii anestezice de suprafaţă pe cornee de iepure (1).

Au fost administrate cîte 0,1 ml din soluţiile apoase ale clorhidraţilor de concentraţie $1.10^{-1}$ mol/l şi $1/6.10^{-1}$ mol/l, în sacul conjunctival. Reflexul corneean a fost determinat iniţial şi din 2 în 2 minute, pînă la abolire şi în continuare pînă la revenire la normal. Cu această ocazie am făcut observaţii asupra efectului iritant la nivelul ochiului la iepure.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

În *testul Sollman* am urmărit timpul de inducţie a acţiunii anestezice locale de conducere, ca măsură a puterii de penetraţie a substanţei

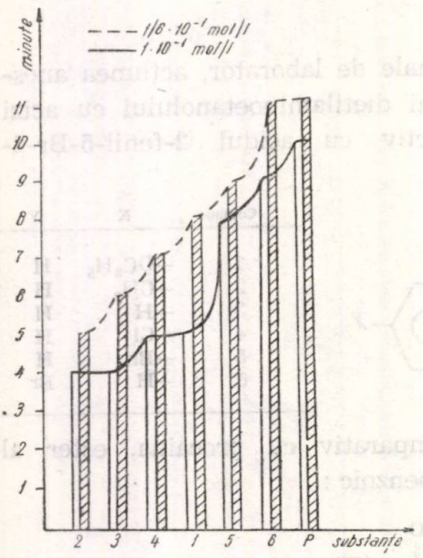



*Fig. 1* — Timpul de inducţie (puterea de penetraţie).

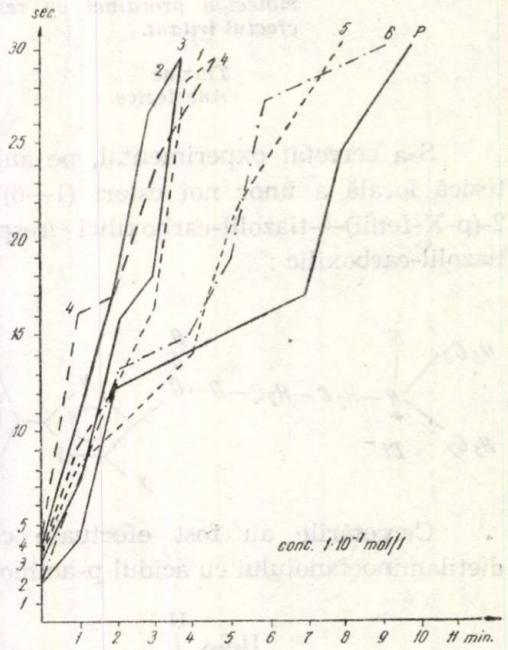



*Fig. 2* — Intensitatea acţiunii anestezice locale, concentraţie $1.10^{-1}$ mol/l.

(tabelul I şi graficul din fig. 1) (2), precum şi intensitatea acţiunii (tabelele I şi II, şi graficele din fig. 2 şi 3).

Substanţele au prezentat acţiune anestezică locală de conducere, superioară procainei.

Timpul de inducţie a substanţelor creşte în ordinea : 2<3<4<1<5<<6< procaina (grafic 1).

Se poate deduce că puterea de penetraţie descreşte în aceeaşi ordine.

Intensitatea acţiunii anestezice de conducere a unei substanţe la un moment dat al experimentului este dată de activitatea intrinsecă a procentului de substanţă penetrată, pînă la acel moment, în nerv. Este, deci, o rezultantă a activităţii intrinsece a substanţei şi a puterii

*Tabelul I*

**Acţiunea anestezică locală de conducere (testul Sollman)**

| Concentraţia soluţiei mol/l | Substanţa | X = timpul de la administrare în minute<br>Q 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 | Efectul |
|---|---|---|---|
| $1.10^{-1}$ | Procaină | 2,5 4 12 13 14 15 16 17 24 27 30 | y = timpul reflex de retracţie a labei (secunde) |
| | Substanţă 1 | 3 9 12 16 28 30 | |
| | 2 | 3 11 17 26 30 | |
| | 3 | 3 7 15 18 30 | |
| | 4 | 2,5 16 17 23 27 30 | |
| | 5 | 3 8 10 12 14 20 24 27 30 | |
| | 6 | 2 7 13 14 15 19 27 28 29 30 | |
| 9 ‰ | NaCl | 2——————————2 | |
| $1/6 \cdot 10^{-1}$ | Procaină | 1 1 1 1,5 1,5 2 8 9 10 16 23 30 | |
| | Substanţă 1 | 1 1 1 1 2 3 7 20 30 | |
| | 2 | 2 8 9 16 17 30 | |
| | 3 | 1,5 3 13 19 20 23 30 | |
| | 4 | 1,5 8 19 23 24 25 26 30 | |
| | 5 | 1,5 4 6 12 13 13 14 18 23 30 | |
| | 6 | 1,5 1,5 2 13 14 15 16 19 22 23 24 30 | |

*Tabelul II*

**Acţiunea anestezică locală de conducere** (testul Sollman)

| Substanţa în concentraţie de $1/6 \cdot 10^{-1}$ mol/l | Procaina | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Latenţa (min.) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $tg \alpha = \frac{dy}{dx} = \frac{y_n - y_{(n-1)}}{1}$ | 0 | 0 | 6 | 1,5 | 6,5 | 2,5 | 0 | 1 |
| | 0 | 0 | 1 | 10 | 11 | 2 | 0,5 | 2 |
| | 0,5 | 0 | 7 | 6 | 4 | 6 | 11 | 3 |
| | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| | 0,5 | 1 | 13 | 3 | 1 | 0 | 1 | 5 |
| | 6 | 4 | | 7 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| | 1 | 13 | | | 4 | 4 | 3 | 7 |
| | 1 | 10 | | | | 5 | 3 | 8 |
| | 6 | | | | | 7 | 1 | 9 |
| | 7 | | | | | | 1 | 10 |
| | 7 | | | | | | 6 | 11 |
| $\Sigma tg \alpha$ | 29 | 29 | 28 | 28,5 | 28,5 | 28,5 | 28,5 | |
| tg $\alpha$ medie | 2,6 | 3,6 | 5,6 | 4,7 | 4,1 | 3,2 | 2,6 | |
| Eficacitatea relativă faţă de procaină | 1 | 1,4 | 2,1 | 1,8 | 1,6 | 1,2 | 1 | |

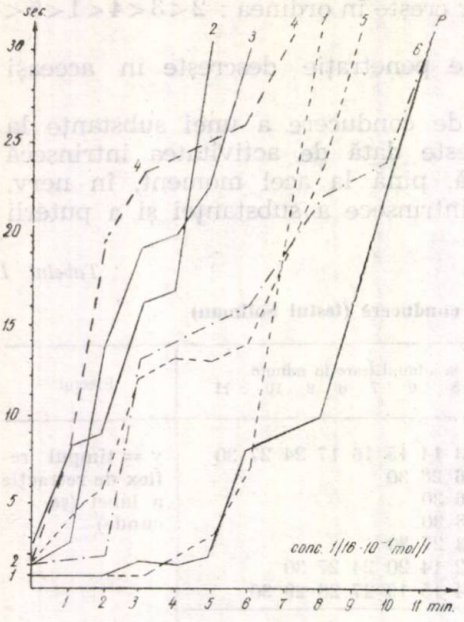



*Fig. 3* — Intensitatea acţiunii anestezice locale, concentraţie $1/6.10^{-1}$ mol/l.

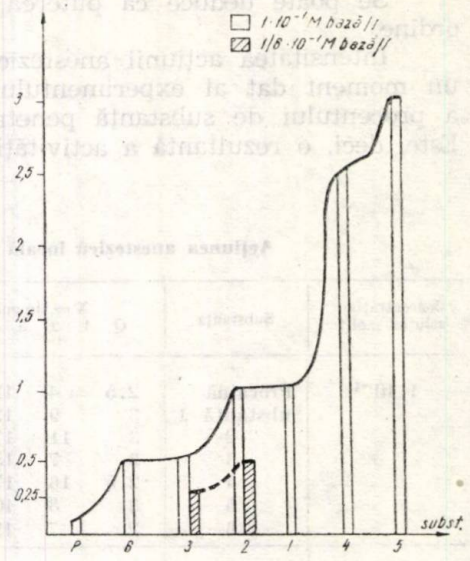



*Fig. 4* — Gradul de iritaţie la nivelul ochiului.

ei de penetraţie. În testul Sollman, intensitatea acţiunii se exprimă prin unghiul pantei a diagramei trasate pentru fiecare substanţă cercetată. Tg α medie indică faptul că intensitatea acţiunii anestezice locale de conducere a substanţelor cercetate, la un moment dat de la administrarea lor concomitentă, scade în ordinea 2 > 3 > 4 > 5 > 6 > procaină (grafic 2 şi 3).

Eficacitatea relativă faţă de procaină este : 2 ; 1,8 ; 1,6 ; 1,4 ; 1,2 ; 1.

În *testul Regnier* am urmărit timpul de inducţie şi durata anesteziei locale de suprafaţă (tabelul III), cît şi incidenţa iritaţiei locale

*Tabelul III*

**Acţiunea anestezică locală de suprafaţă (testul Regnier)**

| Concentraţia soluţiei în mol/l | Substanţa | Timpul de la administrare (minute) 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 | Efectul |
|---|---|---|---|
| $1 \cdot 10^{-1}$ | Procaină | 0 0 25 50 100—100 75 75 50——50 25 25 0 0 0 | Iepuri (%) la care apare efectul (reflexul corneean abolit) |
| | Substanţa 1 | 0 ——— 0 | |
| | 2 | 0 ——— 0 | |
| | 3 | 0 ——— 0 | |
| | 4 | 0 ——— 0 | |
| | 5 | 0 ——— 0 | |
| | 6 | 0 ——— 0 | |
| 9‰ | NaCl | 0 ——— 0 | |
| $1/6.10^{-1}$ | substanţa 2 | 100*———100 | |
| | 3 | 100*———100 | |

* Observaţie: reflexul corneean este abolit numai pentru stimuli slabi

*Tabelul IV*

**Efectul iritant la nivelul ochiului de iepure**

| Concentrația soluției în mol/l | Substanța | Simptomul | | | | Intensitatea efectului iritant (grade) | Grade iritație relative față de procaină |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ochi injectat | Lăcrimare | Clipit | Pleoape strînse | | |
| $1 \cdot 10^{-1}$ | Procaina | — | — | — | — | 0,1 absent (slabă vasodilatație) | 1 |
| | Substanța 1 | + | + | + | + | 1 | 10 |
| | 2 | + | + | + | + | 1 | 10 |
| | 3 | +— | + | + | — | 0,5 | 5 |
| | 4 | ++ | ++++ | + | +++ | 2,5 | 25 |
| | 5 | +++ | ++++ | + | ++++ | 3* | 30 |
| | 6 | + | — | + | — | 0,5 | 5 |
| $1/6 \cdot 10^{-1}$ | Substanța 2 | + | — | + | — | 0,5 | 5 |
| | 3 | +— | — | + | — | 0,25 | 2,5 |

* Observație: efectul iritant ajunge pînă la ulcerație corneeană

LEGENDĂ:

| intensitatea simptomului | semnele | gradul corespunzător acordat |
|---|---|---|
| absent | — | 0 |
| slab | + | 0,25 |
| evident | ++ | 0,50 |
| puternic | +++ | 0,75 |
| foarte puternic | ++++ | 1 |

(tabelul IV, graficul din fig. 4) (2). S-a constatat că în timp ce procaina abolește reflexul corneean, substanțele 1—6 în concentrație de $1.10^{-1}$ mol/l nu abolesc acest reflex. Cauzele pot fi :

*a)* absența acțiunii anestezice locale de suprafață sau

*b)* efectul iritant care prin fenomenele de lăcrimare și vasodilatație îndepărtează rapid substanțele de la locul acțiunii. Optăm pentru a doua explicație, întrucît substanțele 2 și 3, care au avut efect iritant mai slab, în soluție de $1/6.10^{-1}$ mol/l, au avut o slabă acțiune anestezică locală de suprafață, probabil consecință a diminuării efectului iritant, la o concentrație morală mai mică.

Toate substanțele testate, cu excepția procainei, au avut efect iritant la nivelul ochiului la iepure. Gradul efectului iritant a crescut în ordinea : $6=3<2=1<4<5$ și raportat la procaină este : 5 ; 5 ; 10 ; 10 ; 25 ; 30.

*Tabelul V*

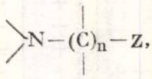
**Efectul iritant al substanței 5, la șoarece, după administrare i.p.**

| Concentrația soluției în mol/l | Volumul de soluție administrat (ml/10 gc) | Contorsiuni | | Paralizie |
|---|---|---|---|---|
| | | Nr. mediu (timp de 10 minute) | Observații | Observații |
| $1/6 \cdot 10^{-1}$ | 0,1 (6,4 mg/kilocorp) | 16 | apar la 2 minute, se răresc la 8 minute, continuă și după 14 minute | — — |
| | 0,2 (12,8 mg/kilocorp) | | nu se observă datorită paraliziei | + apare la 2 minute, durează 12 minute |

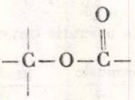
Substanţa 5 a fost tratată şi la şoarece, administrată ip. în soluţie de concentraţie $1/6.10^{-1}$ mol/l (tabelul V). Doza de 6,4 mg/kilocorp (0,1 ml soluţie) a produs iritaţie peritoneală evidentă, iar doza de 12,8 mg/kilocorp (0,2 ml soluţie) a produs chiar paralizie, ceea ce confirmă efectul iritant foarte puternic (2).

## RELAŢII STRUCTURĂ CHIMICĂ — PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

Substanţele cercetate, la fel ca şi procaina, au gruparea cunoscută ca anestezioforă :



în care n = 2, iar legătura  este de tip esteric :



Puterea de penetraţie şi intensitatea acţiunii anestezice de conducere a crescut prin înlocuirea restului p-amino-fenil din molecula procainei cu restul 2-aril-4-tiazolil ; a crescut însă şi efectul iritant, pus în evidenţă la nivelul ochiului. Gruparea aril grefată în poziţia 2 a nucleului tiazolic influenţează evident acţiunea anestezică locală. Astfel resturile p-tolil (substanţa 2) şi fenil (substanţa 3) introduşi în poziţia 2 au intensificat acţiunea anestezică locală.

Prezenţa atomului de brom pe nucleul tiazolic este de importanţă majoră. Grefarea lui în poziţia 5 a acestui heterociclu scade spectaculos efectul iritant, dar influenţează negativ şi acţiunea anestezică locală.

## BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Lucrări practice de farmacodinamie, Bucureşti, 1978, p. 98—99.
2. TURNER A. R. — Screening methods in Pharmacololgy, New York, 1965, p. 268—269.

Articol intrat în redacţie la 24.IV.1980

Indicele de clasificare : 547.789.1:615.781

## SUMMARY

*Aurelia Cristea* — INVESTIGATIONS ON THE LOCAL ANAESTHETIC ACTION OF SOME 2-(P-X-PHENYL)-5-Y-4-(β-DIETHYLAMINO-CARBETOXY)-THIAZOLS

Experiments were carried out on laboratory animals concerning the local surface and infiltration anaesthetic action of some new esters (1—6) of diethylaminoethanol with (2-)p-X-phenyl)-4-thiazolil-carboxylic acid and respectively 2-phenyl-5-Br-4-thiazolil-varboxylic acid, as compared with procaine.

The penetration and intensity of anaesthesia increased by replacing the p-aminophenyl residue in the procaine molecule and the 2-aryl-4-thiazolil residue, but the irritating effect also increased.

# O nouă metodă pentru dozarea în mediu neapos a izoniazidei

**Doina Calotescu, Ileana Ungureanu**

Laboratorul pentru controlul medicamentelor, Oficiul farmaceutic Ploieşti

**REZUMAT** *S-a stabilit o metodă de dozare în mediu neapos a izoniazidei determinînd funcţia bazică, în mediu de anhidridă acetică cu acid percloric în dioxan, folosind ca indicator verde brillant. Metoda a fost aplicată şi la HIN comprimate, fără prealabilă extracţie. Erorile găsite se încadrează în limitele admise pentru metodele volumetrice.*

*Isoniazidum*

Hidrazida acidului izonicotinic, izoniazida, este unanim recunoscută pînă în prezent după tuberculostaticul cel mai activ, cu valoarea terapeutică cea mai ridicată.

Acţionînd ca bacteriostatic şi bactericid, se foloseşte cu succes în toate formele clinice de tuberculoză, datorită marii puteri de difuziune în ţesuturi şi toxicităţii sale relativ redusă.

Deşi a fost sintetizată în anul 1912, de către Meyer şi Mally, a fost introdusă în terapeutică abia în anul 1952, după ce Fox a descoperit proprietăţile sale curative.

Se prezintă sub formă de cristale, aciculare, incolore sau ca o pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, cu un uşor gust amar.

E uşor solubilă în apă, puţin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în eter, cloroform şi benzen.

Se administrează sub formă de comprimate, caşete şi soluţii injectabile.

În afară de activitatea sa terapeutică, izoniazida e folosită şi ca reactiv de laborator, fiind prevăzută în Farmacopeea franceză.

Pentru determinarea cantitativă a acestui produs se cunosc metode gravimetrice, titrimetrice, gazvolumetrice, potenţiometrice, polarografice, cinetice, colorimetrice şi spectrofotometrice în vizibil, spectrofotometrice în UV, fluorimetrice, cromatografice.

Prezenţa în molecula izoniazidei a 2 atomi de N bazici, unul în ciclu şi altul în gruparea —$NH_2$ şi a unui grup acidic —Co—NH a creat premise favorabile pentru ca acest compus să poată fi dozat în mediu neapos, atît prin funcţia bazică folosind ca mediu de titrare solvenţi

protogenici, cît şi prin funcţia acidă, folosind ca mediu de titrare solvenţi protolitici sau aprotici. A fost determinat ca acid în dietilamină cu metilat de sodiu şi indicator albastru de timol de către Anastasei, Mecarelli, Novacic.

Mai mare atenţie s-a dat determinării ca bază diacidă, instituindu-se mai multe metode, dintre care unele sînt oficializate în farmacopei.

În lucrarea de faţă este prezentată o nouă metodă pentru dozarea hidrazidei acidului izonicotinic în mediu neapos, care poate fi aplicată şi la controlul comprimatelor.

## PRINCIPIUL METODEI

Metoda stabilită de noi se bazează pe principiul titrărilor în mediu neapos, în care izoniazida se comportă ca bază diacidă.

Ea este mai întîi acetilată şi apoi titrată ca baza monoacidă.

Metoda constă în dozarea cu acid percloric în dioxan, în mediu de anhidridă acetică, folosind ca indicator verde briant soluţie în acid acetic anhidru.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

*Reactivii necesari :*

— Soluţie de acid percloric 0,1 n în dioxan.
— Anhidridă acetică.
— Soluţie indicator verde briant 0,5% în acid acetic anhidru.

Determinările au fost făcute pe hidrazida acidului izonicotinic, substanţă şi comprimate 0,05, preparate în industria noastră de medicamente.

## TEHNICA DE LUCRU

*a) H.I.N. substanţă.* Se cîntăreşte la balanţa analitică aproximativ 0,10—0,20 g izoniazidă ; se aduce într-un vas de titrare ; se dizolvă în 20 ml anhidridă acetică, menţinînd-o pe baia de apă cîteva minute acoperită cu o pîlnie. Se adaugă 0,20 ml indicator verde briant şi după răcire se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la verde, la galben.

1 ml sol. $HClO^4$ 0,1 n corespunde la 0,01372 g izoniazidă.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

*Tabelul I*

| Nr. crt. | Cantitatea de substanţă în lucru | Cantitatea găsită | | Eroare faţă de medie % | Calculul statistic |
|---|---|---|---|---|---|
| | | g | % | | |
| 1 | 0,1044 | 0,1037 | 99,36 | +0,09 | |
| 2 | 0,0966 | 0,0956 | 99 | −0,27 | M = 99,27 |
| 3 | 0,0959 | 0,0949 | 98,99 | −0,28 | |
| | | | | | SM = ± 0,06 |
| 4 | 0,1044 | 0,1034 | 99,07 | −0,20 | |
| 5 | 0,1191 | 0,1183 | 99,41 | +0,14 | S = ± 0,20 |
| 6 | 0,1020 | 0,1013 | 99,32 | +0,05 | |
| 7 | 0,1184 | 0,1178 | 99,56 | +0,29 | = 0,95 |
| 8 | 0,1045 | 0,1037 | 99,25 | −0,02 | |
| | | | | | = 2,26 |
| 9 | 0,0804 | 0,0800 | 99,32 | +0,05 | |
| 10 | 0,0850 | 0,0846 | 99,50 | +0,23 | A = 99,27±0,13 |

*b) H.I.N. comprimate.* Se cîntăreşte la balanţa analitică o cantitate de pulbere de comprimate, echivalentă la 0,10—0,20 g izoniazidă ; se aduce într-un vas de titrare ; se tratează cu 20 ml anhidridă acetică şi se menţine acoperit cu pîlnie, pe baia de apă în fierbere, 10 minute. Se adaugă 0,20 ml soluţie indicator verde briant şi după răcire se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la verde, la galben.

1 ml $HClO_4$ 0,1 n corespunde la 0,01372 g H.I.N.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul II.

*Tabelul II*

| Nr. crt. | Cantitatea de substanţă luată în lucru | Cantitatea găsită pe comprimat | Eroare faţă de M | Calculul statistic |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,1986 | 0,0451 | −0,0002 | M = 0,0453 |
| 2 | 0,2369 | 0,0445 | −0,0008 | |
| 3 | 0,2167 | 0,0454 | +0,0001 | |
| | | | | SM = 0,0001 |
| 4 | 0,2010 | 0,0455 | +0,0002 | |
| 5 | 0,2111 | 0,0450 | −0,0003 | |
| | | | | S = 0,0003 |
| 6 | 0,1947 | 0,0451 | −0,0002 | |
| 7 | 0,2322 | 0,0451 | −0,0002 | = 0,95 |
| 8 | 0,2207 | 0,0454 | +0,0001 | |
| | | | | t = 2,26 |
| 9 | 0,2460 | 0,0454 | +0,0001 | |
| 10 | 0,2026 | 0,0451 | −0,0002 | A = 0,0453±0,0002 |

*Discutarea şi interpretarea rezultatelor.*

— Metoda stabilită de noi pentru dozarea hidrazidei acidului izonicotinic s-a dovedit a fi expeditivă şi exactă.

— Lucrînd comparativ cu metoda în mediu neapos, ce foloseşte ca indicator clorhidrat de metil p. rozanilină (20, 10, 18), am constatat că virajul la verde briant este mult mai net.

— Metoda nu este influenţată de excipienţii folosiţi la comprimate, deci titrarea se face direct, fără prealabilă extracţie sau separare prin filtrare.

— În general, erorile metodei sînt destul de mici şi se încadrează în limitele erorilor admise pentru metodele volumetrice.

## CONCLUZII

— Am pus la punct o metodă de dozare în mediu neapos, determinînd funcţia bazică a izoniazidei în mediu de anhidridă acetică cu acid percloric în dioxan, folosind ca indicator verde briant.

— Am aplicat metoda şi la determinarea hidrazidei din comprimate, fără prealabilă extracţie.

— Tehnica stabilită de noi duce la rezultate precise, este simplă şi rapidă, nu necesită aparatură specială şi poate fi aplicată în orice laborator de control al medicamentului.

## BIBLIOGRAFIE


1. ALICINO — *J. Amer. Pharm. Ass. sci.* ed., 1952, *41*, 410.
2. BARRETTO R. C., SABINO S. O. — *Analytical abstracts*, 1964, 3 823.
3. BARRETTO R. C., SABINO S. O. — *Analytical abstracts*, 1965, 2 352.


ORSZÁGOS MUSZAKI KÖNYVTÁR

4. * * * — B.P., 1968.
5. * * * — D.A.B. 6, D.A.B. 7.
6. Farmacopeea belgiană V.
7. Farmacopeea elveţiană V.
8. Farmacopeea franceză VIII.
9. Farmacopeea italiană VII.
10. Farmacopeea română VIII şi suplimente.
11. Farmacopeea sovietică IX, X.
12. Farmacopeea Statelor Unite (U.S.P. XVII, XVIII).
13. Farmacopeea ungară VI.
14. CARRAT D. C. — The Quantitative Analysis of Drugs, Ed. Chapman Hall Ltd. Londra.
15. * * * — Goldman Analytical abstracts, 1954, 3 105.
16. GRECU I., CUREA EL. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, 7, 503.
17. * * * — Hitoshi Analytical abstracts 1958, 1974.
18. IONESCU I., POPESCU D., ENACHE ST. — *Rev. Chim.*, 1963, 9, 532.
19. * * * — Kommentar DAB 6, DAB 7.
20. KUCHARSKI J., SAFARICK L. — Titrations in Non-Aqueous Solvents, Elsevier Publishing Company, Amsterdam.
21. LEBEAU P., JANOT M. — Traité de pharmacie chimique, Ed. Masson et Cie, Paris, 1955.
22. * * * — Lilov Tsan Analytical abstracts, 1970, 4 334.
23. MORIT G., SOARE VÎLCOCI JEANNE — *Farmacia (Buc.)*, 1959, 4, 299—314.

Articol intrat în redacţie la 3.XII.1979.

Indicele de clasificare : 615.724.8—015.13

## SUMMARY

*Doina Calotescu, Ileana Ungureanu* — A NEW METHOD FOR THE DETERMINATION OF ISONIAZIDE IN NON-AQUEOUS MEDIUM

A new method was developed for the determination of isoniazide in non-aqueous medium, establishing the basic function in acetic anhydride with perchloric acid in dioxan, using a double green indicator.

The method was also applied with isonicotinic acid tablets, without previous extraction. The errors found are within the limits admitted for volumetric methods.

# СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. Нэстасэ, Елена Сыргие, Родика Кучуряну — *Исследования по вопросу загрязнения фитофармацевтическими пестицидами веществами некоторых лекарственных растений на территории Румынии за последние годы* . . . 1

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу, Елена Бэдэу — *Синтез новых производных N,N'—дважды замещенных тиомичевины, обладающих возможной фармакодинамической деятельностью* . . . . . 7

Зенаида Кожокару, В. Дэнилэ, Л. Зайц — *Исследования в области ряда метилксантинов. Сообщение I. Гидразоны 1,3-диметилксантин-7-проприоновой кислоты* . . . . . 13

Юляна Попович, Елиза Гафицяну, Мариана Василеску, Юлия Василиу, В. Герасим, В. Клипа — *Исследование свободного состояния нистатина в плотных поливинилпиролидоных дисперсиях жидких — приготовленных в аптеках — препаратах. Сообщение II* . . . . . 19

Дойна Албулеску, Константина Гаврилэ-Дину — *Исследование антотианозидов, содержащихся в цветах* . . . . . 25

Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, Корнелия Стойка, Елена Кристя — *К вопросу физико-химических особенностей некоторых лекарственых препаратах 1,4 класса бензодиазепама. Сообщение V Спектрофотометрическое определение в У. В. экзазепама содержащегося в крови и в моче* . . . 31

Мария Магдалена Молнэр, И. Попа — *Хроматографическое исследовние некоторых кардоналовых глюкозидов* . . . . . 37

Виорика Истудор, Моника Мэрцою, И. Бэдеску — *Исследования по вопросу разработки препарата типа Instant (Улковекс) при лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Сообщение I. К вопросу химического исследования препарата Calendulae flores получение вытяжки типа «Инстант» и установления метода его контроля* . . . . . 41

Виорика Истудор, Аурелия Кристя, Д. Лупулеаса — *Исследования по вопросу реформулирования рецептов желудочного чая* . . . . . 49

Аурелия Кристя — *Исследования по вопросу местного обезболивающего действия некоторых 2 (р-х-фенил)-5-4-4-бета диэтиламинно карботоксидов)—тиазола* . . . . . 55

Дойна Калотеску, Иляна Унгуряну — *Новый метод количественного определения в ионизида безводной среде* . . . . . 61

**Рецензии**

**Рефераты**

1981/SEP 1.4

# SUMAR

Pag.

V. Năstasă, Elena Sîrghie, Rodica Cuciureanu — *Studiul poluării cu substanțe fitofarmaceutice (pesticide) a unor plante medicinale de pe teritoriul Moldovei în ultimii ani* . . . . . 1

D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Elena Bădău — *Sinteza unor noi derivați N,N'-disubstituiți ai tioureei, cu eventuala activitate farmacodinamică* Nota I . . . . . 7

Zenaida Cojocaru, Gh. Dănilă, L. Th. Zaiț — *Cercetări în seria metilxantinelor.* Nota I. *Hidrazidone ale acidului 1,3-dimetilxantin-7-propionic* 13

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, G. Gherasim, V. Clipa — *Cercetări privind disponibilitatea nistatinei din dispersiile solide cu polivinilpirolidonă, în preparate farmaceutice lichide.* Nota II . . . . . 19

Doina Albulescu, Constantina Gavrilă-Dinu — *Cercetări privind antocianozidele din florile de* Salvia splendens Ker-Gawl . . . . . 25

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Cornelia Stoica, Elena Cristea — *Contribuții la studiul fizico-chimic al unor medicamente din clasa 1,4-benzodiazepinei V. Determinarea spectrofotometrică în U.V. a oxazepamului din sînge și din urină* . . . . . 31

Maria Magdalena Molnar, I. Popa — *Cercetarea cromatografică a unor glicozizi cardenolidici* . . . . . 37

Viorica Istudor, Monica Mărțoiu, I. Bădescu — *Cercetări privind realizarea unui preparat de tip „instant" (Ulcovex) în ulcerul gastric și duodenal.* Nota I. *Contribuții la studiul chimic al produsului* Calendulae flores, *obținerea extractului de tip „instant" și stabilirea metodologiei de control a acestuia* . . . . . 41

Viorica Istudor, Aurelia Cristea, D. Lupuleasa — *Cercetări privind reformularea ceaiurilor gastrice* . . . . . 49

Aurelia Cristea — *Cercetări asupra acțiunii anestezice locale ale unor 2 (p-x-fenil)-5-y-4-(β-dietilaminocarbetoxi)-tiazoli* . . . . . 55

Doina Calotescu, Ileana Ungureanu — *O nouă metodă pentru dozarea în mediu neapos a izoniazidei* . . . . . 61

**Recenzii**

**Referate**

Taxele poștale plătite conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/58/1981

**From the Activity of the U.S.S.M.**

**EDITURA MEDICALĂ**

I. P. Informația c. 1128

41 500

**Lei 6**

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

# Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil de redacție : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1981

# CONTENTS

Page

**Original Works. Experimental Investigations**

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu — *The Synthesis of New Thiourea N,N'-Disubstituted Derivatives, with an Eventual Pharmacodynamic Activity. Note II.* . . . . . 65

St. Tămăşdan, Elena Cristea, Denisa Mihele — *The Action upon Gastric Secretion of Robiniae flores, Chamiomillae flores and Strobulii lupuli Extracts* . . . . . 71

J. R. Chantres, C. Sainz Villanueva, E. Otero Aenlle, M. Ortega-Mata — Interaction between *Myrtus communis Lectin and Phospholipid Vesicles* . . . . . 77

Denisa Mihele, V. Stănescu, V. Mihele — *Determination of Starch Humidity by the non-destructive Method of Nuclear Magnetic Resonance in Impulses, as Compared to the Classical Methods* . . . . . 85

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriţă, V. Zota — *3, 4, 5-Trietoxybenzoic Acid Derivatives. Note II* . . . . . 93

M. Tămaş, Lucia Grecu, M. Roşca — *Investigations on Triterpene Saponins in Viola tricolor L.* . . . . . 99

C. Sîrbu, T. Hodişan, S. Gocan, C. Liteanu — *Analysis of Acetazolamide by Thin Layer Chromatography* . . . . . 105

P. Bârză, I. Predescu, A. Cerbu, I. Cerbu — *New Method for the Quantitative Determination of Norminophenazone* . . . . . 109

Gh. Z. Vlad, I. Popa — *Electrophoretic. Separation of Cadmium and Its Determination with Dithizone* . . . . . 113

Natalia Stavri C. Radu, Georgeta Grosu, Erica Nimiţan — *Plantago Syrup. Microbiological Aspects* . . . . . 117

Mariana Moisa-Vancu, I. Popa — *Experimental Study on the Retention of Mercury Salts by Means of Ion Exchangeration* . . . . . 121

Valeria Rădulescu, Ruxandra Drăgan — *Determination of Methylic, Ethylic and Isopropylic Alcohols in the Blood by Chromatography in Gaseous Phase* . . . . . 125

**Reviews**

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

*Farmacia* REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXIX APRILIE 2 IUNIE 1981

# Sinteza unor noi derivați N, N'-disubstituiți ai tioureei, cu eventuală activitate farmacodinamică. Nota II

**D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu**

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de farmacie, București

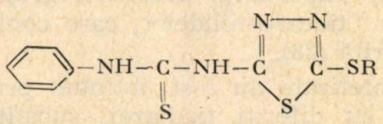
**REZUMAT** *S-au preparat 6 derivați din seria N-(p-etoxifenil)-N'-[2-(-R-mercapto)-1,3,4-tiadiazolil]-tiouree, care nu au fost găsiți citați în literatura de specialitate consultată.*

*Produșii rezultă prin reacția dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și p-etomifenilzotiocianat, în mediu de dimetilformamidă.*

*Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative de C, H, N, S, iar structura lor a fost confirmată prin analiza spectrală în IR.*

*Thiazolum*

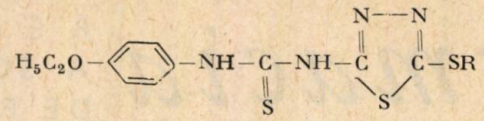
Într-o lucrare anterioară (1) am prezentat sinteza unor N-fenil-N'-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiourei de formulă generală :



R=—$CH_3$, —$C_2H_5$, —n.$C_3H_7$ etc., compuși care unesc în moleculă nucleul tiadiazolic cu feniltioureea.

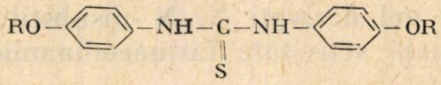
Studiind literatura de specialitate, se observă, pe de o parte, activitatea terapeutică intensă prezentată de o serie de derivați de tiouree (2—6), iar pe de altă parte, importanța deosebită a nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic, care de asemenea intră în constituția a numeroși compuși tuberculostatici, citostatici, hipoglicemianți, fungicizi etc. (7—19).

În lucrarea de față am realizat sinteza unor noi derivați de tiouree disubstituiți, cu un nucleu 5-R-mercaptotiadiazolic și cu un nucleu benzenic, substituit în *para* cu gruparea *etoxi*, de formulă generală :



$R = -CH_3$, $-C_2H_5$, $-n.C_3H_7$ etc.

Este cunoscut faptul că poziția 4, 4' deține un rol important în acțiunea chimioterapică a diferitelor clase de substanțe (sulfamide, tiosemicarbazone). Cei mai activi tuberculostatici din clasa tiocarbanilidelor s-au dovedit compușii substituiți simetric, care au doi radicali alcoxil, avînd între 2 și 5 atomi de carbon în pozițiile 4, 4' (20) :



Astfel, 4, 4'-dietoxitiocarbanilida (etoksid), 4, 4'-di-n.propoxitiocarbanilida, 4, 4'-di-n.butoxitiocarbanilida (tiocarlid) sînt active în tuberculoză și în lepră (2, 21, 22). Studiat de E. Freerksen și colab. (23, 24), în 1962, tiocarlidul s-a dovedit mai activ decît PAS, chiar în doze mult inferioare acestuia, fiind în același timp bine tolerat.

Unele cercetări atestă importanța funcției p-alcoxifenil în structura unor tiourei, în determinarea activității antibacteriene, hipoglicemiante (25). Astfel, N-(p-propiltio-fenil)-N'-(p-metoxifenil)-tioureea și N-(p-propiltiofenil)-N'-(p-etoxifenil)-tioureea preparate de I. Oeriu și colab. (26) prezintă o activitate tuberculostatică remarcabilă *in vitro* (0,1 γ/ml).

Și la compușii sintetizați de noi este de presupus o potențare a activității terapeutice, în comparație cu derivații nesubstituiți pe nucleul aromatic, anterior sintetizați (1), gruparea *etoxi* din poziția *para* activînd selectiv pozițiile-cheie din molecula tioureei nou sintetizate, pe baza efectului electromer+E pronunțat.

Gruparea *etoxi* favorizează astfel tautomeria amino-iminică existentă la acești compuși și care, după cum am arătat în lucrări anterioare, determină obținerea unei structuri sau a alteia (27).

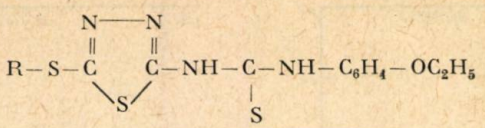
Buu-Hoï a arătat importanța prezenței grupărilor *alchiliio* și *alchilseleno* în structura tiocarbanilidelor, care conferă acestora activitate tuberculostatică mărită (28).

Tioureile nou sintetizate au fost obținute prin condensarea p-etoxifenilizotiocianatului cu diferiți tiadiazoli substituiți în poziția 5 cu gruparea tioetherică — SR, unde R=—$CH_3$, —$C_2H_5$, —$n.C_3H_7$ etc. Sinteza a fost efectuată în mediu de dimetilformamidă, întrucît în cercetările noastre anterioare am constatat că este cel mai convenabil solvent pentru această reacție.

În tabelul I sînt trecute formulele moleculare ale noilor compuși, randamentele, punctele de topire și rezultatele determinărilor cantitative.

După cum reiese din tabel, valorile obținute la determinările cantitative se încadrează în limitele erorilor experimentale admisibile.

*Tabelul I*



| Nr. crt. | R | Formula moleculară<br>Greutatea moleculară | R% | p.t°C Solvent de recristalizare | N%<br>c/g | S%<br>c/g |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $-CH_3$ | $C_{12}H_{14}N_4OS_3$<br>326,42 | 61,3 | 258<br>DMF-etanol | 17,15<br>17,28 | 29,46<br>29,25 |
| 2 | $-C_2H_5$ | $C_{13}H_{16}N_4OS_3$<br>340,45 | 88,1 | 224<br>DMF-etanol | 16,49<br>16,25 | 28,25<br>28,88 |
| 3 | $-n.C_3H_7$ | $C_{14}H_{18}N_4OS_3$<br>354,47 | 84,5 | 212<br>DMF-etanol | 15,79<br>15,95 | 27,13<br>27,30 |
| 4 | $-i.C_3H_7$ | $C_{14}H_{18}N_4OS_3$<br>354,47 | 70,2 | 208<br>DMF-etanol | 15,79<br>15,58 | 27,13<br>27,05 |
| 5 | $-n.C_4H_9$ | $C_{15}H_{20}N_4OS_3$<br>368,50 | 69,1 | 207<br>DMF-etanol | 15,19<br>15,30 | 26,10<br>26,35 |
| 6 | $-i.C_4H_9$ | $C_{15}H_{20}N_4OS_3$<br>368,50 | 73,4 | 205<br>DMF-etanol | 15,19<br>15,05 | 26,10<br>26,28 |

Confirmarea structurii deduse prin sinteză s-a efectuat prin analiză spectrală în IR, folosindu-se tehnica pastilării în KBr*. Spectrele obținute scot în evidență prezența în molecula compușilor sintetizați de noi, a diferitelor grupări caracteristice active în IR.

În figurile 1 și 2 sînt prezentate unele spectrofotograme, celelalte fiind similare.

În spectrele compușilor tiadiazolici substituiți, preparați de noi, se găsesc trei benzi cuprinse în domeniul 1 560—1 600 $cm^{-1}$ (intense) 1 400—1 420 $cm^{-1}$ (slabe) și 1 230—1 260 $cm^{-1}$ (intense), care pot fi atribuite celor trei moduri de vibrație a nucleului 1, 3, 4-tiadiazolic (31).

La $\varkappa$=3 330 $cm^{-1}$ apare banda de absorbție (i.m.) caracteristică vibrației $\delta$-NH (din tiouree) (32, 33).

Gruparea $>C=S$ (din tiouree) este evidențiată prin două benzi, și anume la 1 520 $cm^{-1}$ (intense) și la 1 060 $cm^{-1}$ (i.m.). Banda de la 1 300 $cm^{-1}$ o atribuim grupării $>N-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-$. Benzile de intensitate medie din jurul valorii 840 $cm^{-1}$ și cele din regiunea 600—700 $cm^{-1}$, le atribuim grupări —C—S—exociclice, în concordanță cu datele din literatură privind această grupare (33).

Benzile intense care apar la 1 510 $cm^{-1}$ și 1 560 $cm^{-1}$ sînt legate de existența în structura moleculară a grupării C=N ciclice (34).

Banda de intensitate medie de la 840 $cm^{-1}$ o atribuim nucleului benzenic substituit în pozițiile 1, 4.

Radicalii alchilici de la gruparea tioeterică apar sub forma unor benzi intense, cuprinse între 1 310—1 360 $cm^{-1}$ (35, 36).

* Analiza spectrală în IR a fost efectuată de farm. Elena Sișman, cercetător principal la I.C.S.M.C.F., căreia îi aducem mulțumirile noastre.

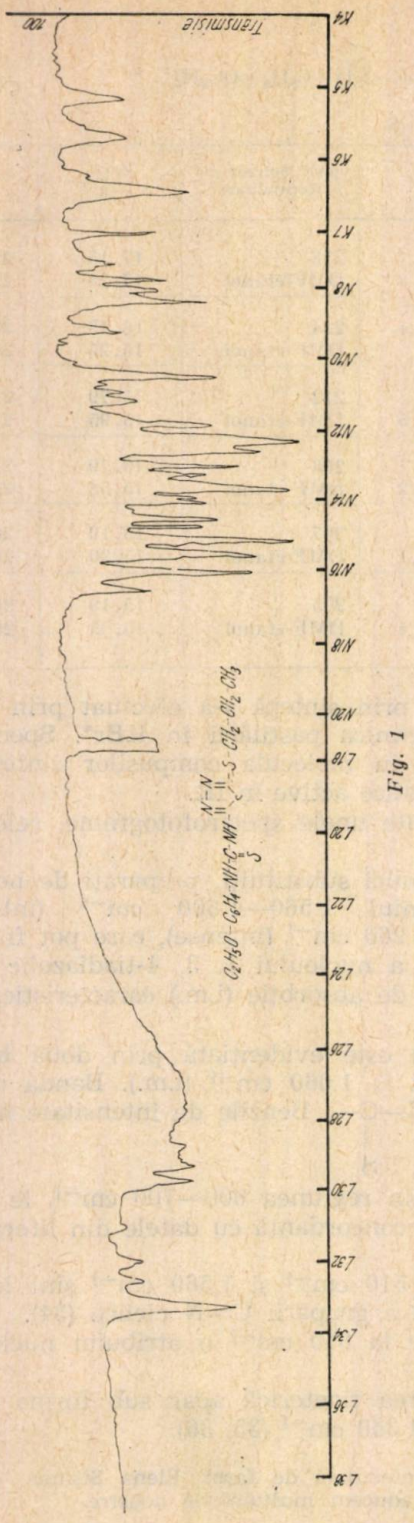

Transmisie
100
M4
M6
M8
M10
M12
M14
M16
M18
M20
L22
L24
L26
L28
L30
L32
L34
L36
L38

Fig. 1

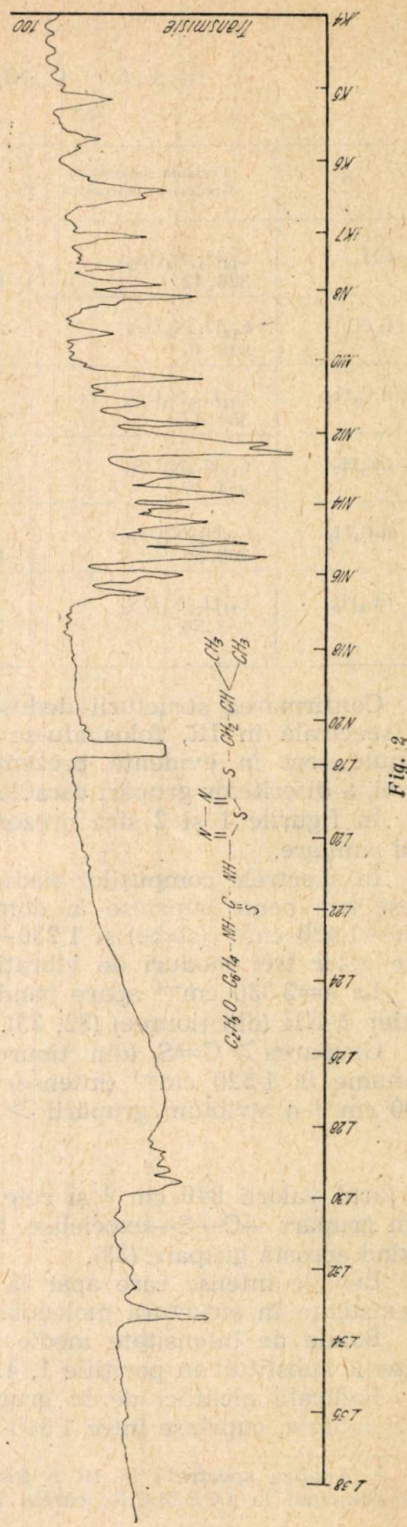

Transmisie
100
M4
M6
M8
M10
M12
M14
M16
M18
M20
L22
L24
L26
L28
L30
L32
L34
L36
L38

Fig. 2

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza N-(p-etoxifenil)-N'-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tioureilor a fost realizată prin condensarea tiadiazolilor corespunzători, sintetizaţi anterior (29), cu p-etoxifenilizotiocianatul obţinut conform datelor din literatură (30).

*N-p-etoxifeniil)-N'-[2-(5-metil-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree*

Se dizolvă la rece 1,47 g (0,01 moli) 2-amino-5-metil-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol în 10 ml dimetilformamidă. Peste soluţia obţinută se adaugă 1,78 g (0,01 moli) p-etoxifenilizotiocianat şi se încălzeşte sub agitare, timp de $1^1/_2$ ore, la temperatura de 100°. După un repaus de 24 de ore, la temperatura camerei, are loc cristalizarea produsului brut, care se filtrează şi se purifică prin recristalizare din DMF-etanol.

Se obţine 2,1 g compus 1 cu p.t.=258° (DMF-etanol) produs cristalin, insolubil în apă şi etanol la rece, solubil în DMF şi dioxan.

$C_{12}H_{14}N_4OS_3$ N% calc : 17,15 S% calc : 29,46

(greutate moleculară=326,42) N% găsit : 17,28 S% găsit : 29,25

Ceilalţi compuşi au fost sintetizaţi urmînd aceeaşi metodă.

## CONCLUZII

S-a realizat sinteza a 6 noi compuşi din seria N-(p-etoxifenil)-N'-[2-(5-R-mercapto)-1, 3, 4-tiadiazolil]-tiouree prin condensarea p-etoxifenilizotiocianatului cu diferiţi tiadiazoli, în mediu de DMF.

Structura compuşilor a fost verificată prin analiză cantitativă elementară şi confirmată de spectrografia în IR.

## BIBLIOGRAFIE


1. OŢELEANU D., DIMITRIU MARIA-AGNES, BĂDĂU, E. — *Farmacia (Buc.)*, (sub tipar).
2. HUEBNER C. F. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 2274.
3. BUU-HOÏ, N. P. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 1573.
4. BENEVILLE P. L., MASS M. — S.U.A. 400—9 284 ; *Oficial Gazette, 1977, 955*, 4, 1 310.
5. GALSTUKHOVA, N. B., SCHUKINA M. N. — *Khim. Farm. Zh.*, 1970, *4, 10*, 225, *C.A.(N.Y.)*, 1971, *74*, 7, 30 660 h.
6. BERG S. S. — S.U.A. 400—5 217 ; *Official Gazette*, 1977, 956, 4, 1708.
7. JODIN J., MERY M. — *Ann. Soc. belg. Med. trop.*, 1962, 42, 871 ; *C.A.*, 1963, 59, 4 293 C.
8. * * * — *Brit. med. J.*, 1965 ; *C.A.(N.Y.)*, 1965, 62, 119 g. h.
9. BAMBAS L. L. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, 67, 668.
10. FUMIO K., SHIGEO S. — *Patent Jap. nr.* 7 300 466, 1973, C.A.(N.Y.), 1973, 78, 72 159 s.
11. SELIM M., TETU O. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1965, 3 527.
12. GAGIU FL., GYÖRFI Z. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, *XVII*, 9, 525.
13. GAGIU FL. GYÖRGI Z. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, *XVII*, 9, 525.
14. GAGIU FL., ZIMEL H. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, *XVII*, 8, 483.
15. SCHRENS T. H. — *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 14.
16. RIANKA M. — *J. Sci. Food Agric.*, 1968, 19, 502.
17. TURILLI O., GAUDINO M. — *Ann. ital. chim.*, 1963, 53, 1 687.
18. * * * — *G.A. (N.Y.)*, 1970, *72*, 23, 121 544 a.
19. * * * — *C.A. (N.Y.)*, 1970, *72*, 11, 55 432 j.
20. GRIGORESCU E., CIONGA E., ZOTTA V. — Practica farmaceutică, 1979, 3.
21. BUU-HOÏ, N.P. şi COLAB. — *C.R. (N.Y.)*, 1953, 237, 498.
22. HUEBNER C. F. şi COLAB. — *Ciba Amer. Pat.*, 1955, 2, 703, 815.
23. FREERKSEN E. şi COLAB. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, 12, 3, 2 800.

24. FREERKSEN E. şi colab. — *Beitr. Klin. tuberk.*, 1963, 127, 2, 386.
25. BOUAH P. — Phese de doctorat, Fac. Sci., Paris, 1968.
26. OERIU I., BENESCH H. — Studii şi cercetări de chimie, Ed. Acad. R. P. Române, 1961, *IX*, 2, 343.
27. OŢELEANU D., DIMITRIU M. A. — *Farmacia (Buc.)*, 1976, *XXIV*, 2, 83.
28. BUU-HOÏ, N. P. şi colab. — *Experientia (Basel)*, 1956), *12*, 12, 474.
29. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, *XX*, 9, 525.
30. KERK G. J. M. şi COLAB. — *Rec. Trav. Chim. Paris-Bas.*, 1955, 77, 1 262.
31. KATRITZKY A. R. — Physical Methods ; in : Heterocyclic chemistry, Academic Press, New York, 1963, p. 2, 232.
32. BELLAMY L. J. — The infrared Spectra of Complex Molecules Londra, 1959 ; New York, 1966, p. 95.
33. NAKANISHI KOJY — Infrared absorption spectroscopy — Practical Holden Day. Inc., Tokyo, 1964, p. 216.
34. KOYAMADA R., MATSUI T. — *C. A. (N. Y.)*, 1972, 76, 3, 14 551.
35. AVRAM MARGARETA, MATEESCU GH. — Spectroscopia în infraroşu, Bucureşti, 1966, 271—272.
36. POGANY J., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1972, p. 113—114.

Articol intrat în redacţie la 20.VI.1980

Indicele de clasificare : 547.789

## SUMMARY

*D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu* — THE SYNTHESIS OF NEW THIOUREA N,N'-DISUBSTITUTED DERIVATIVES, WITH AN EVENTUAL PHARMACODYNAMIC ACTIVITY. NOTE II

Six derivatives of the N-(p-etoxypheny)-N'(5-R-mercapto)-3,4-thiadiazolyl)-thiourea series not mentioned in the available speciality literature, were prepared.

The products resulted from the reaction of 2-amino-5-methylmercapto-1,3,4-thiadiazoli with p-etoxyphenylazothiocyanate, in dimethylformamide medium.

The new products were characterized by quantitative determination of C, H, N, S, and their structure confirmed by spectral analysis in infrared light.

## РЕЗЮМЕ

*Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу* — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ *N,N'*-ДВАЖДЫ ЗАМЕЩЕННЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ ВОЗМОЖНО ОБЛАДАЮЩИХ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ II

Авторы приготовили 6 производных ряда *N,N'*-(р-этохсифенил)-*N'*-[*2*-(*5*-*R* меркаптолового 1,3,4-тиадиазоловых) тиомочевины, которые еще не цитированы в консультированной авторами литературе по специальности.

Препараты полученные при помощи реакции между 2-амино-5-метил-меркапто-1,3,4-тиадиазола и между р-этоксифенилазотилационатом в среде из диметилформамида.

Для новых препараты была составлена характеристика путем количественных определений С, Н, N,S, а их структура была подтверждена путем спектрального анализа в *I.R.*-среде.

# Acțiunea asupra secreției gastrice a extractelor din Robiniae flores, Chamomillae flores și Strobulii lupuli

**Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele**

Laboratorul de chimie sanitară și farmacodinomie
Facultatea de farmacie, București

**REZUMAT** *S-au cercetat extractele apoase fluide din* Robiniae flores *și* Strobulii lupuli *și un extract moale de* Chamomillae flores *prin metoda Shay, pentru a se stabili efectele lor asupra secreției gastrice.*

*S-a constatat o acțiune stimulatoare a secreției gastrice pentru extractele din* Robiniae flores, *deși în literatură se menționează un efect opus. Extractele de* Strobulii lupuli *prezintă un efect tot de stimulare.*

*Extractul moale din* Chamomillae flores *are o acțiune de scădere a secreției gastrice.*

*Plante medicinale*
*Secreție gastrică*

În multe formule de ceaiuri medicinale sînt incluse florile de salcîm *(Robiniae flores)* și de mușețel *(Flores chamomillae)* și conurile femele de *Humulus lupulus (strobulii lupuli)* (3, 4, 9).

Întrucît unele din acestea, sub formă de soluții extractive apoase, se utilizează în tratamentul unor afecțiuni cum sînt reumatismul, tulburări digestive, hiperexcitabilitate și se consumă cu o frecvență mare în decursul unor perioade mai lungi de timp, s-au efectuat cercetări privind influența lor asupra activității secretorii a stomacului și asupra mucoasei gastrice.

Din florile de mușețel s-a obținut un extract moale, cu proprietăți terapeutice valoroase (2, 6) ; de aceea a fost abordată și studierea influenței lui asupra secreției gastrice alături de *Robiniae flores* și *Strobuli lupuli.*

## MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat soluții extractive apoase 5 și 10%, preparate după Farmacopeea română IX (8) din *Robiniae flores, Chamomillae flores* și *Strobulii lupuli,* obținute de la Centrocoop și prin recoltare și conservare

de autori, în anul 1979. Extractul moale din florile de *Matricaria chamomillae* s-a obținut printr-o extracție cu benzen, în anumite condiții (2).

S-au luat în lucru 7 loturi de cîte 10 șobolani albi, masculi, cu greutatea cuprinsă între 120 și 185 g, ținuți la post de alimente 15 h și primind în schimb zahăr bucăți și apă, pentru o mai bună evacuare a conținutului tractului digestiv (1).

S-a folosit tehnica descrisă de Shay, care constă în aplicarea unei ligaturi la nivelul pilorului, după narcotizarea cu eter etilic a animalelor (7). Tratamentul s-a efectuat imediat după revenirea din narcoză, cu soluțiile de cercetat în volum de 2 ml/kilocorp oral și cu soluție fiziologică de NaCl 9‰ la lotul martor. Extractul moale de mușețel s-a administrat în doză de 100 mg/kilocorp oral, într-un volum de apă egal cu cel din soluțiile apoase.

După 4 ore și 7 ore, din fiecare lot s-au sacrificat cîte 5 animale. La fiecare șobolan s-a excizat stomacul. Conținutul gastric s-a trecut, printr-un filtru mic, într-un cilindru, pentru a se măsura volumul și apoi i s-a determinat aciditatea liberă și cea totală.

Stomacul, după deschidere pe linia marii curburi, s-a fixat pe placă de contenție, examinîndu-se cu ajutorul unei lupe, pentru notarea ulcerelor după dimensiunea lor.

## REZULTATE

După 4 ore de la ligaturarea pilorului, șobolanii din lotul martor au avut un conținut gastric mediu egal cu 4,40 ml/100 g, au prezentat 4,50 ulcere/șobolan, aciditatea liberă a fost în medie de 18,12 mEq/l, iar aciditatea totală egală cu 46,30 mEq/l (tabelul I).

Tratamentul cu infuzii de 5% și 10% din *Robiniae flores* și *Strobulii lupuli* a produs modificări, mai ales asupra acidității conținutului gastric.

Volumul secreției gastrice este mai scăzut decît la martori la loturile tratate cu soluții extractive din florile de salcîm, ca dealtfel și numărul de ulcere.

Infuzia din florile de *Matricaria chamomillae*, ca și extractul moale, produc efecte de scădere a acidității gastrice (liberă și totală), ca și a conținutului gastric. Mai redusă este acțiunea protectoare asupra mucoasei gastrice.

Aciditatea liberă la șobolanii tratați cu infuziile de 5% din florile de salcîm și *Strobulii lupuli* este crescută cu 33,10% și, respectiv, cu 117,72%.

Și soluțiile extractive de 10% au efect similar, creșterile fiind de numai 8,20% pentru *Flores acaciae* și de 43,87% la lotul tratat cu *Strobulii lupuli*. Aciditatea totală este mult crescută la șobolanii care au primit infuziile din *Strobulii lupuli* (cu 91,60% și, respectiv, 100,58%). Un efect similar dar mai scăzut produce și tratamentul cu infuziile din flori de salcîm (creșterea cu 26,3% și respectiv, 32,60%).

După 7 ore, la lotul martor conținutul gastric mediu a fost de 5,16 ml/100 g pe animal, numărul de ulcere aflate pe mucoasă este egal cu 5,70/șobolan, iar aciditatea liberă ca și cea totală au fost egale cu 16,43 mEq/l și, respectiv, 64,25 mEq/l (vezi tabelul I).

Soluțiile extractive din florile de *Robinia pseudacacia* și *Matricaria chamomillae* și din *Strobulii lupuli* au influențat într-o măsură redusă

*Tabelul I*

**Acţiunea soluţiilor extractive apoase din Robinia flores, Strobulii lupuli şi Chamomillae flores, precum şi a unui extract moale din muşeţel asupra conţinutului gastric şi asupra mucoasei gastrice la şobolan cu pilorul legat**

| Tratament cu | soluţie % | La 4 ore | | | | | | | La 7 ore | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Conţinut gastric ml/100 g % | | Nr. mediu de ulcere/ şobolani | Aciditate (mEq/l) | | | | Conţinut gastric (ml/100 g) % | | Nr. mediu de ulcere/ şobolani | Aciditate (mEq/l) | | | |
| | | | | | Liberă | % | Totală | % | | | | Liberă | % | Totală | % |
| — | — | 4,40 | — | 4,50— | 18,12 | — | 46,30 | — | 5,16 | — | 5,70— | 16,43 | — | 64,25 | — |
| *Flores* | 5 | 3,30 | —25 | 4 | 23,97 | +33,10 | 58,36 | +26,30 | 4,93 | 4,46 | 4,40 | 19,73 | +19,58 | 77,67 | +20,89 |
| *acaciae* | 10 | 3,15 | —28 | 3,80 | 20,82 | +8,20 | 61,37 | +32,60 | 5,14 | 0 | 5,20 | 25,21 | +52,79 | 87,27 | +35,83 |
| *Flores* | 5 | 3 | —31,8 | 4,50 | 10,41 | —42,60 | 36,30 | —19,38 | 4,80 | 6,98 | 5 | 10,20 | —38,18 | 66,20 | +3,10 |
| *chamomillae* | extract moale | 2,8 | —36 | 4,4 | —0— | —100 | 30,07 | —33,18 | 3,58 | 30,62 | 4,4 | —0— | —100 | 57,80 | —10,01 |
| *Strobulii* | 5 | 5,35 | +21,64 | 4,25 | 39,45 | —117,722 | 88,74 | +91,66 | 5,08 | 0 | 4,50 | 17,12 | +3,76 | 92,32 | +43,69 |
| *lupuli* | 10 | 4,39 | —0— | 3,75 | 26,03 | +43,87 | 92,87 | +100,58 | 5,25 | 0 | 4,80 | 14,25 | —13,64 | 86,85 | +35,18 |

volumul conținutului gastric (care a fost cuprins între 3,58 ml/100 g și 5,58 ml/100 g), ca dealtfel și numărul mediu de ulcere/șobolan.

Aciditatea liberă este absentă la animalele tratate cu extract moale din florile de *Chamomillae* și redusă cu 38,18% la șobolanii tratați cu infuzie de 5% din mușețel.

Aciditate liberă mai mare decît la martori se constată la animalele care au primit infuzie de 10% din florile de salcîm (creștere cu 52,79%) și infuzie de 5% (creștere cu 19,58%).

Un efect mai scăzut se produce la tratamentul cu soluții extractive apoase din *Strobulii lupuli.*

Aciditatea totală este de asemenea crescută de tratamentele cu infuziile din *Flores robiniae* și *Strobulii lupuli,* cu valori cuprinse între 20,89% și 43,69%.

Extractul moale din florile de mușețel are o acțiune slabă de reducere a acidității totale (scădere cu 10,04%) iar infuzia de 5% este fără efect.

## DISCUȚII

Florile de *Robiniae pseudacacia* conțin, alături de un ulei volatil, derivați flavonici, cumarine, principii odihidroxifenolici etc. și sînt întîlnite între componentele ceaiului gastric calmant (în proporție de 3/10 p) (4); de asemenea mai sînt recomandate sub formă de soluție extractivă apoasă în hiperaciditate (3).

Din experimentările efectuate se constată intensul efect stimulator asupra acidității gastrice, dar mai ales de creștere a conținutului în acid clorhidric liber, ceea ce vine în opoziție cu afirmațiile din unele lucrări privitoare la plantele medicinale și recomandările lor.

Florile de *Matricaria chamomillae* sub formă de soluție extractivă au efect hiposecretor, și acesta este prezent și la extractul moale, care are unele avantaje în ceea ce privește introducerea lui în comprimate, deci o formă farmaceutică bine conservabilă și eficientă, atît ca reducător al secreției gastrice, cît și ca antispastic musculatrop (6).

*Strobulii lupuli* — conurile femele de la planta *Humulus lupulus* (fam. *Canabinaceae)* — conțin un ulei esențial, o rezină cu două principii amare : humulona și lupulona.

Produsul este inclus în formula următoarelor ceaiuri medicinale : ceai calmant (1 parte din 6 părți amestec) și ceai sedativ (2,5 părți din 7,75 părți amestec); se mai utilizează și ca atare, sub formă de soluții extractive apoase de 2,5—5%.

Efectul intens de stimulare a activității secretorii gastrice pe care-l produc soluțiile extractive apoase din *Strobulii lupuli* trebuie avut în vedere atunci cînd se folosește pentru tratarea persoanelor cu hiperaciditate sau ulcer gastroduodenal, la care este necesar un preparat cu efecte sedative sau calmante ale hiperexcitabilității.

De asemenea, dată fiind aceeași acțiune, acest produs vegetal ar putea fi inclus într-un ceai cu efect de stimulare a secreției gastrice (ceai tonic, sau ceai aperitiv).

## CONCLUZII

1. Soluțiile extractive apoase din florile de *Robinia pseudacaciae* stimulează secreția gastrică, deși în literatură se recomandă acest produs vegetal pentru o acțiune opusă.

2. Extractivele apoase din *Strobulii lupuli* au de asemenea efect de creştere a secreţiei gastrice.

3. Extractul moale din florile de *Matricaria chamomillae* are efect de scădere a activităţii secretorii gastrice mai intens decît extractivul apos fluid.

## BIBLIOGRAFIE


1. AMURE R. O., OMOLE A. A. — *J. Pharm. Pharmăc.*, 1970, *22*, 452.
2. CARATA A. — Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1979.
3. CONSTANTINESCU C. — Plante medicinale, ed. a IV-a, Recoop. Bucureşti, 1970.
4. CONSTANTINESCU GR. D., HAŢEGANU E. — Plante medicinale, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
5. CRISTEA E., ALBULESCU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, *26*, 3, 161.
6. CRISTEA E., CARATA A. — Cercetări farmacodinamice asupra unui extract din florile de *Matricaria chamomillae*. Manuscris.
7. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU I., CRISTEA A. — Farmacodinamie. Lucrări practice, litografia I.M.F. Bucureşti, 1978.
8. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
9. * * * — Produse farmaceutice, folosite în practica medicală, Bucureşti, 1976.



Articol intrat în redacţie la 2.II.1981

Indicele de clasificare : 615.32:612.323


## SUMMARY


*St. Tămăşdan, Elena Cristea, Denisa Mihele* — THE ACTION UPON GASTRIC SECRETION OF ROBINIAE FLORES, CHAMOMILLAE FLORES AND STROBULI LUPULI EXTRACTS

A study was carried out on the fluid aqueous extracts of *Robiniae flores* and *Strobuli lupuli* and a soft extract of *Chamomillae flores*, obtained by the Shay method, in order to establish their effects on gastric secretion.

The *Robiniae flores* extracts had a stimulating effect on gastric secretion in contrast to the opposite effect mentioned in the speciality literature. *Strobuli lupuli* extracts likewise had a stimulating effect.

The soft extract of *Chamomillae flores* lowered gastric secretion.


## РЕЗЮМЕ


*Шт. Тэмэщдан, Елена Кристя, Дениса Михеле* — ДЕЙСТВИЯ ВЫТЯЖЕК ИЗ ROBINIAE FLORES, CHAMOMILLAE FLORES И STROBULI LUPULI НА ЖЕЛУДОЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ

Авторы исследовали водные вытяжки из Robiniae flores и Strobulii lupuli и мягкую вытяжку применяя метод Щая для установления их действия на желудочную секрецию.

Было установлено стимулирующее действие на желудочную секрецию, оказываемое вытяжками из Robiniae flores несмотря на то, что в литературе упоминается только противоположное его действие.

Вытяжки из Strobulii lupulii также обладают стимулирующим действием.

Мягкая вытяжка Chamomila flores обладает действием снижающим желудочную секрецию.

# REFERAT

PRIVIRE ASUPRA CÎTORVA MEDICAMENTE NOI, **J. Oslet,** J. Pharm. Belg., 1980, 62, 35, 1, 61—67

Articolul reprezintă o trecere în revistă a unor principii active din compoziția unor specialități farmaceutice.

Sulfadiazina argentică (Flammazine) este utilizată în tratamentul local al arsurilor, compusul nefiind inactivat de acidul p-aminobenzoic, și combate infecțiile provocate de germeni Gram.

Dintre citostatice : fosfatul de estramustin (Estracyt) — în care grupul alchilant, normustina, este legat sub formă de carbamat la fosfat de estradiol, avînd tropism pentru receptorii steroizilor hormonali — este folosit în tratamentul cancerului prostatei cu metastaze. Lomustin (Cecenu) este o nitrozuree, folosită în tratamentul tumorilor cerebrale ; produsul este foarte toxic pentru măduva osoasă.

Dintre analgezice, antipiretice, antiinflamatoare : diflunisalul (Difusal) este mai bine suportat și cu durată mai lungă de acțiune decît aspirina ; se leagă puternic de proteinele plasmatice. Fenoprofenul calcic (Fepron), compus nesteroidic, derivat al acidului fenilpropionic, are acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică.

Ca antidepresivi triciclici, neinhibitori ai MAO, sînt citați : dosulepin (Prothiadin), analog sulfurat al mitriptilinei și quinupramina (Kevopril), ambii avînd proprietăți anxiolitice, sedative și efecte anticolinergice. În molecula quinupraminei, azotul ciclului azepinic are un nucleu chinuclidic.

Dintre *anticolinergice :* bromura de fentonium (Ulcesium), derivat de amoniu cuaternar al hiosciaminei, indicat în tulburări de motricitate sau de secreție la nivelul reactului digestiv, necesită prudență în caz de glaucom. Resorbția gastrointestinală este destul de slabă. Dintre *adrenolitice :* nadolol (Corgard), blocant al receptorilor β-adrenergici, folosit în hipertensiunea arterială și angina pectorală. Maleatul de timolol (Betin, Blocadren) este folosit și în aftalmologie (Timoptol) în tratamentul glaucomului, în uveita hipertensivă. Clorhidratul de labetolol (Trandate), blocant α- și β-adrenergic, este indicat în hipertensiunea arterială.

*Antiaritmice :* tosilatul de bretilium (Brétylate), cu proprietăți simpatoplegice în aritmii ventriculare. Maxiletin (Mexitil), cu structură asemănătoare lidocainei, indicat în tulburări de ritm ventricular.

Ca *hopolipidemiant* este citat clofibrid (Lipenam) dezesterificat în organism la acid clofibrinic.

Clorhidratul de ticlopidin (Ticlid) are acțiune inhibitoare asupra unor funcțiuni plachetare, lungind timpul de sîngerare.

Pentru tratamentul litiazei biliare colesterolice : acidul ursodezoxicolic (Urochol), ca și epimerul său 7a, acidul chenic și chenodezoxicolic pentru dizolvarea calculilor.

Glicuidon (Glurenorm), antitiabetic oral de sulfoniluree.

*Corticosteroizi fluorurați :* acetatul de filorazon (Florone), benetonidul triamcinolonei (Tribicorten) pentru uz local.

Dintre *inhibitorii liberatorilor de gonadotrofine :* danazol (Danatrol), derivat de semisinteză al etisteronei, inhibitor al secreției gonadotrope hipofizare.

Ca agent de contrast iodat : iodomaxat de meglumin i.v. (Endobil), pentru colcistografie și colangiografie.

Pentru produșii respectivi, în lucrare sînt indicate structura chimică, posologia și eventuale contraindicații.

*I. Popa*

# Interaction entre la lectine du Myrtus communis et vesicules de phospholipide

**J. R. Chantres, C. Sainz Villanueva, E. Otero-Aenlle, M. Ortega Mata**

Departamento de Fisico Quimica y Tecnicas Instrumentales, Faculted de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
Departamento de Tecnicas Instrumentales, Universidad de Alcala de Henares

**RÉSUMÉ** *D'après les caractéristiques d'interaction de l'extrait du* Myrtus communis, *avec les lipides et lipoprotéines du sérum, on a supposé que le mécanisme d'hémagglutination de cette lectine pourrait être différent à celui couramment admis. Par conséquent, on a entrepris l'étude de l'interaction de cet extrait, avec des liposomes de lécithine d'oeuf. L'encroissement du signal de diffusion de la lumière à 90° nous indique l'existence d'un procès d'agregation ou de fusion de ces modèles de membrane. D'autre part, on a fait l'étude de l'effet du cholesterol et de la charge nette superficielle du liposome.*

*Plantes médicinales*

La découverte faite par Ortega et cols. (1, 2, 3) de la forte activité hemagglutinante, sans spécificité de groupe, que présente l'extrait des grains du *Myrtus communis,* ainsi que les caractéristiques de son interaction avec les différentes fractions protéiques du sérum, nous ont amené à penser à l'existence d'une substance dans ces grains, qui appartient au groupe des lectines.

Les caractéristiques de solubilité générale, que présente la substance active de cet extrait, l'impossibilité de précipitation dans ses solutions aqueuses, et l'extraordinaire afinité pour les composés lipidiques et lipoproteiques du sérum, contrastent vivement avec la conduite générale observée pour les lectines. De même, c'est étonnant, l'absence apparente d'inhibition par les monomères glucidiques plus communs parmi les inhibiteurs des lectines connues jusqu'à present. Cela nous a fait penser qu'il s'agit peutêtre d'une nouvelle substance, appartenant au groupe des lectines, mais avec des caractères structuraux différents. Les recents travaux de Ochoa et cols (4, 5) font déjà mention à un certain type de lectines, dont l'inhibition par carbohydrates est faible ou bien n'existe pas du tout. Ces auteurs ont conclu que ces lectines imposent des restrictions stéréochimiques très specifiques sur les structures des composés glucidiques présents à la surface de la membrane.

Notre étude de l'interaction de la lectine du *Myrtus communis* avec les modèles de membrane, est fondée sur l'afinité observée pour

les substances lipidiques. Notre supposition est que l'agglutination des globules rouges du sang pourrait se produire par l'entremise de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire. Ochoa et cols. (5) ont deja considéré l'existence d'autres mécanismes d'agglutination des cellules par l'intermède des lectines, où l'hydrophobicité pourrait avoir un rôle important. Cela se rapporte aux lectines dont l'inhibition par les carbohydrates est faible, aussi bien qu'à celles dont l'inhibition est plus spécifique.

## MATERIAUX ET MÉTHODES

Le produit avec lequel nous travaillons fut obtenu du poivre des grains en appliquant une scale éluotropique de dissolvants, dont la polarité décroissait. Nous avons trouvé la plus grande activité spécifique dans le résidu provenant de l'extraction avec l'acetone. La fraction de ce résidu, qui est soluble en ClNa 0,9%, fut lyophilisé et constitue actuellement l'extrait purifié.

*Préparation des liposomes :* les liposomes furent obtenus selon la méthode de Papahadjopoulos et cols. (6, 7), avec une dernière phase de sonication pendant 20 mn, afin que les structures unilamellaires aient la grandeur convenable.

La lécithine naturelle utilisée pour la préparation des liposomes fut obtenue du jaune d'Oeuf, selon la méthode de Folch et cols (8), purifiée et finalement verifié sont état d'oxydation et pureté.

L'incorporation du : cholesterol (Barcia), l'estearilamine (Merck pour synthèse) et le dicetilphosphate (Sigma), fut faite à l'étape d'évaporation du dissolvant.

Toutes les solutions, ainsi que la suspension de liposomes furent filtrés, avant son utilisation, par filtre Millipore de 0,45 μm de diamètre.

La concentration des liposomes, après la filtration, fut déterminé par l'analyse du Pi suivant la méthode de Barlett (9).

Les mesures de diffusion de la lumière furent faites dans un spectrofluorimètre Perkin-Elmer MPF-44 A, ayant la longueur d'onde de 500 nm et les fentes de 10 nm et 3 nm pour l'excitation et l'emission respectivement. La thermostatisation pendant les mesures maintenant la temperature à 25°C.

## RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Les premieres experiences realisées par nous ont été dirigées à verifier l'existence de l'interaction entre la lectine et les modèles de membrane. Pour ces experiences nous avons employé des liposomes unilamellaire de lecithine d'oeuf, comme structures de membrane.

En suivant les travaux de Redwood (10, 11) avec l'agglutinine du germe de blé, on a utilisé des mesures de diffusion de la lumière a 90°. Le résultat obtenu fut un encroissement de ce signal, par rapport à celle des liposomes, quand les liposomes étaient en contact avec l'extrait du *Myrtus communis*. Ce fait met en évidence l'interaction.

Cependant il était nécessaire de confirmer que la substance qui produit l'agglutination des globules rouges du sang est la même que celle qui interactione avec les liposomes. Pour cela, nous avons produit l'interaction d'un échantillon de l'extrait avec un excès de liposomes.

Après cela, on a centrifugé pour enlever le precipité et on a détérminé l'activité du surnageant, pour l'hemagglutination qui fut nulle. C'est à dire, à ce qu'il parait c'est la lectine, la substance responsable de l'interaction avec les liposomes.

En ce qui concerne les conséquences de cette interaction liposomes-lectine, nous pouvons supposer d'abord, qu'il s'agit d'une agregation ou bine d'une fusion de ces structures. En fait, l'encroissement que l'on observe dans le signal de diffusion de la lumière doit être la conséquence de l'un de ces deux procès.

A présent, à l'aide de la microscopie éléctronique, nous sommes en train d'étudier ce problème, et nous ésperons que bientôt il sera finalement éclairci.

En ce qui concerne la magnitude de l'interaction, nous avons réalisé une serie d'experiences dont on a détérminé la dépendance qualitative du procès avec la concentration d'extrait. Les résultats sont représentés dans la figure 1.

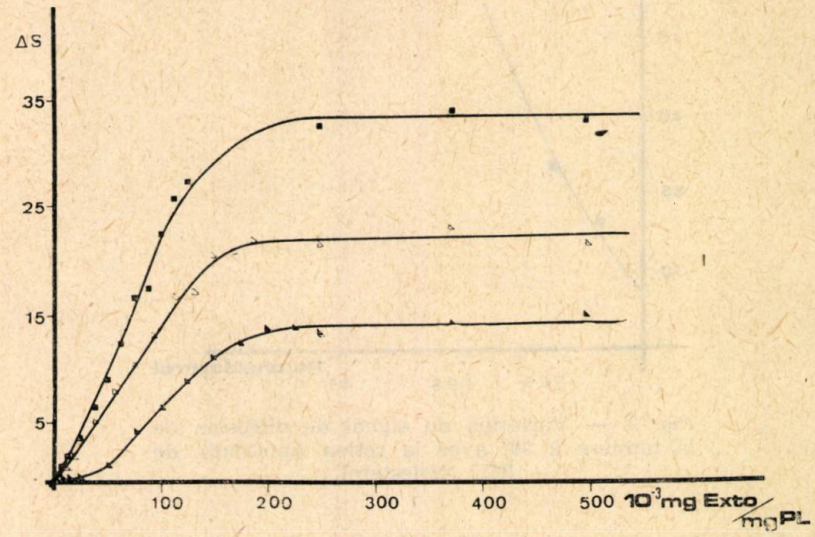



*Fig. 1.* — Variation du signal de diffusion de la lumière à 90° avec la relation mg Extrait/mgPL concentration de liposomes — 0,1 mgPL/ml ; — 0,075 mgPL/ml ; — 0,05 mgPL/ml.

Dans ces essais nous avons mesuré l'encroissement qui se produit dans le signal de diffusion de la lumière à 90°, avec des concentrations croissantes d'extrait ; la concentration de liposomes est restée invariable.

La longueur d'onde utilisée pour cette dispersion Rayleigh fut de 500 nm, agissant avec une temperature de 25°C, pendant l'essai. L'épreuve a été realisée avec troit différentes concentrations de liposomes : 0,1, 0,075 et 0,05 mg PL/ml.

Comme l'on peut observer, le tracé est pareille dans les trois cas et nous indique l'existence d'une saturation. Ce profil, plus marqué au cas de la moindre concentration, nous montre, à ce qu'il parait, la possibilité d'un effet coopératif. Tel effet peut apparaitre pendant l'incorporation de la lectine aux liposomes, ou bien à l'étape suivante pendant laquelle les liposomes forment des agrégats ou fondent. En fait, c'est à

cause de cette dernière phase que se produit l'encroissement du signal de diffusion de la lumière que l'on peut enregistrer.

D'autre part, l'étude de l'influence d'autres facteurs, tels que la composition lipidique de la membrane, est indispensable pour trouver la manière dont la lectine agit. Dans ce domaine nous avons mené certains essais afin de déterminer l'effect que l'incorporation du cholesterol dans nos modèles de membrane, a sur l'interaction liposome-lectine.

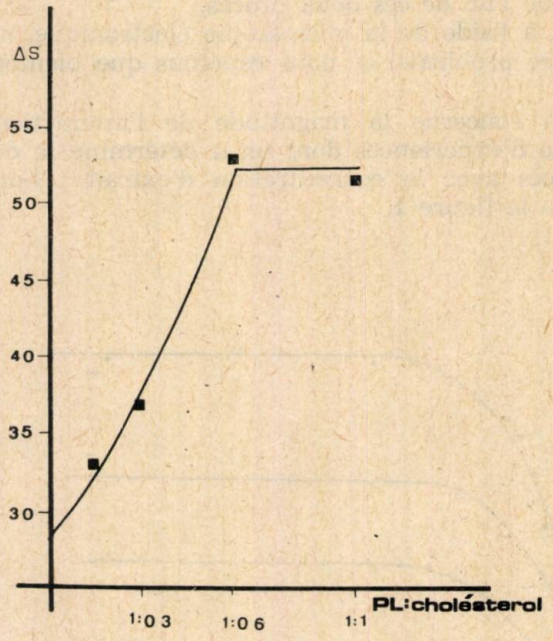



*Fig. 2.* — Variation du signal de diffusion de la lumière à 90° avec la retion (mol/mol), de PC : cholesterol.

La figure 2 represente cet effect. Lorsque l'on encroisse la proportion de cholesterol dans le liposome, l'intensité de l'interaction augmente de même, et atteint apparemment une saturation en arrivant à la proportion 1:0,6 de PL/cholesterol.

L'effet bien connu du cholésterol sur le degré d'empaquetage des chaînes hydrocarbonées des lecithines qui sont à l'état de mesophase cristal-liquide, ne peut pas être l'explication de nos résultats. La raison pour refuser cette idée est que nous avons obtenu les mêmes résultats d'interaction à 25°C en employant des liposomes aussi bien de dipalmitoil lécithine que de lécithine d'oeuf. Au premier cas les chaînes étaient à l'état de gel, tandis qu'au deuxième elles étaient à l'état cristal-liquide.

A notre avis, la presence du cholesterol à la bicouche favorise l'incorporation dans celle-ci de la lectine, moyenant une interaction spécifique lectine-stéroïde. Cela pourrait aussi expliquer l'effet de saturation que l'on observe. Ces idées supportent en même temps la capacité de la lectine pour approfondir, plus ou moins, chez la matrice lipidique de la bicouche.

D'ailleurs, les études de l'action de l'extrait du *Myrtus communis* sur les différents composants du sérum ont déjà mis en évidence l'existence de l'interaction entre la lectine et les steroïdes (12).

Pour faire l'étude de l'influence de la composition saline et le pH du milieu sur l'interaction, nous avons essayé différents tampons parmi ceux qui sont plus communs aux essais biologique. Finalement, on a choisi le McIlvaine, citrate/phosphate, puisque son effet sur l'interaction est le même que celui de la solution saline, que l'on utilise d'habitude dans les essais d'hémagglutination.

La dépendance avec la composition saline, qui motre notre système, peut être due à l'influence directe sur l'interaction, sur l'extrait, ou bien sur les propres liposomes. A ce point nous nous rapportons aux travaux de différents auteurs qui ont déjà remarqué le fait que la composition saline peut induire, selon le cas, certains procès de fusion lente des liposomes.

En conséquence, etant donné la nature de nos mesures, nous avons été obligés de tenir compte de ce problème, afin que les résultats obtenus ne soient pas affectés d'une façon incontrolable.

Une fois choisi le tampon, nous avons étudié, l'influence du pH, en considerant les valeurs comprises entre 2,0 et 8,0 (Figure 3). Les conditions pour les mesures sont celles déjà mentionnées. Nous pouvons observer que pour les valeurs du pH entre 3,0 et 6,5, la magnitude du phénomène reste invariable. Puisque le maximum de l'activité se trouve précisement dans cette zone, nous avons choisi la valeur de 5,5 pour la réalisation de nos essais.

*Fig. 3.* — Variation du signal de diffusion de la lumière à 90° avec le pH du milieu.

La conduite que présente l'interaction avec le pH indique que les forces qui la gouvernent ne sont pas de nature predominante electrostatique, quoique son influence ne doit pas être encore complétement refusée.

Justement dans ce domaine nous avons réalisé l'étude de l'effet de la charge superficielle des liposomes sur l'interaction. Pour cela nous avons incorporé aux structures de membrane, des proportions croissantes de dicetilphosphate ou estearilamine, jusqu'à 25% (mol/mol). De cette façon on a vérifié l'influence de la charge nette negative ou positive.

Les résultats obtenus sont montrés dans les figures 4 et 5. Nous avons represente l'encroissement du signal de diffusion de la lumière pour l'interaction, relative au signal des liposomes, versus au pourcen-

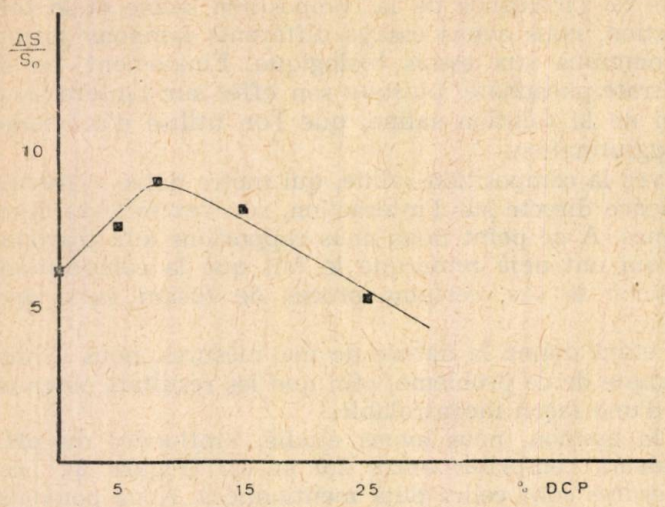



*Fig. 4.* — Variation du signal relatif de diffusion de la lumière à 90° avec le pourcentage (mol/mol) de DCP dans la bicouche lipidique ($S_0$: signal de diffusion de la lumiöre à 90° des liposomes).

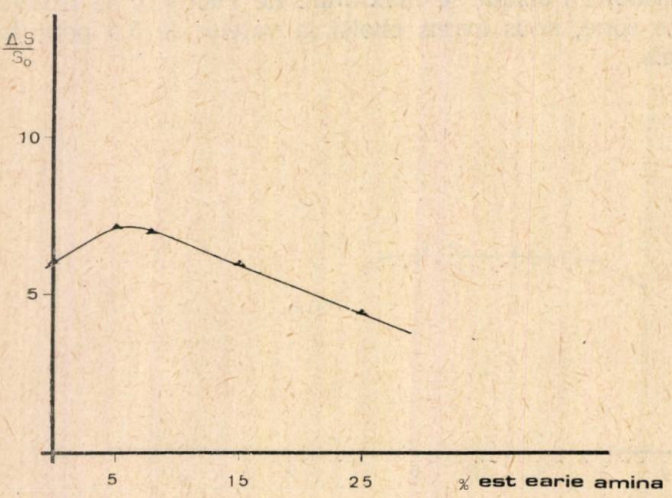



*Fig. 5.* — Variation du signal relatif de diffusion de la lumière à 90° avec le pourcentage (mol/mol) de estearilamine dans la bicouche lipidique ($S_0$: signal de diffusion de la lumière à 90° des liposomes).

tage de composé avec cette charge nette. Le reste des conditions sont ceux déjà mentionnés.

Dans ces graphiques on peut voir que l'apparition d'une charge nette superficielle sur les liposomes favorise l'interaction, avec indépendance du signe de la charge. Cet effet atteint un maximum, de façon que pour les valeurs supérieures à celui-là, en dicetilphosphate ou estearilamine l'interaction se tourne plus faible.

Pourtant, etant donné la nature de nos mesures, ce fait peut être la consequence de l'apparition des forces de répulsion et pas d'une moindre capacité de la lectine pour s'incorporer à la bicouche lipidique. Ces forces de repulsion pourraient rendre difficile le contact entre les

liposomes, pendant l'étape prealable à son agregation ou fusion. Nous esperons pouvoir répondre à quelques questions proposés à l'étude de l'interaction entre notre lectine et les liposomes avec la technique de couches nomomoleculaires. A l'aide de cette technique, nous sommes en train d'étudier les caracteristiques de l'interaction de la lectine du *Myrtus communis* avec un interphase PL/eau.

## REFERENCES


1. ORTEGA M., DOLARA A. — *Acofar*, 1966, 25, 75—80.
2. ORTEGA M., MARTINEZ Y. — *Sangre*, 1969, XIV, 4, 453—456.
3. ORTEGA M., OTERO M. B. — *Ann. R. Acad. Fcia*, 1972, XXXVIII, 2.
4. OCHOA J. L., KRISTIANSEN T. — *FEBS Letters*, 1978, 90, 1, 145.
5. OCHOA J. L. — *Path. Biol.*, 1979, 27, 2, 103—113.
6. PAPAHADJOPOULOS D., NIR S., OHKI S. — B.B.A., 1972 266, 561.
7. PAPAHADJOPOULOS D., WATKINS J. C. — *B.B.A.*, 1967, 135, 639.
8. FOLCH J., LEES M., SLOQNE-STANLEY C. H. — *J. Biol. Chem.*, 1957, 226, 497.
9. BARLETT G. R. — *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 466.
10. REDWOOD W. R., JANSONS V. K., PATEL B. C. — *B.B.A.*, 1975, 406, 347—361.
11. REDWOOD W. R., POLEFKA T. G. — *B.B.A.*, 1976, 455, 631—643.
12. ABEGER A. — Thèse doctorale, Fac. Pharmacie, Madrid, 1974.



Articol intrat în redacţie la 23.XII.1979

Indicele de clasificare : 615:32 Myrtus:616.153.915


## REZUMAT


*J. R. Chantres, C. Sainz Villanueva, E. Otero-Aenlle, M. Ortega Mata* — INTERACŢIUNEA DINTRE LECTINA DIN MIRTUS COMMUNIS ŞI VEZICULELE FOSFOLIPIDE

Ţinînd seama de caracteristicile interacţiunii dintre extrasul din seminţele de *Mirtus communis* şi lipidele şi lipoproteinele serice, s-a dedus că mecanismul de hemaglutinare a acestei lectine ar putea fi diferite de cel acceptat în general. Prin urmare, s-a studiat interacţiunea acestui extras cu lipozomii de lectină din ou. Încrucişarea semnalului de difuziune a luminii la 90° demonstrează existenţa unui proces de agregare sau fuziune a acestor modele de membrană. Totodată, s-a studiat efectul colesterolului, precum şi influenţa conţinutului superficial de lipozom.


## SUMMARY


*J. R. Chantres, C. Sainz Villanueva, E. Otero-Aenlle, M. Ortega Mata* — INTERACTION BETWEEN MYRTUS COMMUNIS LECTIN AND PHOSPHOLIPID VESICLES

Bearing in mind the characteristics of the interaction between *Mirtus communis* seed extract and serum lipoproteins and lipids, it was assumed that the hemagglutination mechanism of this lectin differed from that generally accepted. Consequently, a study was carried out on the interaction between this extract and the lecithin liposomes in the egg. Crossing of the light diffusion signal at 90° demonstrated the existence of an aggregation process or fusion of these membrane models. Moreover, the effect of cholesterol and influence of the superficical liposome content were also determined.

## РЕЗЮМЕ

*Ж. Р. Шантр, К. Сен Вилланеува, Е. Отеро-Аенле, М. Ортега Мата* — ВЗАИМНАЯ РЕАКЦИЯ МЕЖДУ ЛЕЦИТИН, СОДЕРЖАЩИМСЯ В *MYRTUS COMMUNIS* И ФОСФОЛИПИДНЫХ ПУЗЫРЬКАХ

Принимая во внимание действие взаимное действие вытяжки из семян Mirtus communis и сывороточными липопротеинами, авторы пришли к выводу, что механизм гемагглютинации этого лецитина может отличаться от принятого вообще механизма.

Следовательно, авторы исследовали взаимную реакцию этой вытяжки с липозомами, содержащимися в лецитине яйца. Скорокрещивание признаков диффузии света при 90° доказывает существование процесса агрегации или слияния этих моделей с мембраной.

Вместе с тем исследовалось действие холестерина, а также и влияние поверхностного содержания липозома.

---

## REFERAT

FARMACOLOGIA MOLECULARĂ TERAPEUTICĂ DE MÎINE, **P. J. Fischer,** J. Pharm. Belg., 1980, **35,** 1, 31—40

Terapeutica de mîine trebuie să se bazeze pe cunoştinţe fundamentale moleculare din ce în ce mai precise, datorită pătrunderii în intimitatea mecanismelor celulare şi moleculare. Unele afecţiuni patologice sînt recunoscute ca fiind legate de anomalii moleculare, care se pot manifesta fie la nivelul metabolismului, fie la legătura cu receptorul specific, sau datorite mecanismului de inactivare.

S-au realizat unele progrese în ceea ce priveşte axu hipotalamohipofizar şi relaţia lui cu cortexul suprarenal, gonadele şi tiroida. Autorul prezintă biogeneza noradrenalinei şi a metabolismului ei, ca şi acţiunea inhibitorilor MAO asupra metabolismului noradrenalinei, precum şi acţiunea unor medicamente antihipertensive. Sînt prezentate aspecte biochimice ale dopaminei, ale formării prostaglandinelor şi contracararea acţiunii lor.

Prin exemplele formulate în articol, autorul arată că, pe baza cunoaşterii diverselor mecanisme biologice, se pot orienta mai bine terapeutica şi folosirea medicamentelor adecvate pentru celula bolnavă, luîndu-se în considerare aspecte de farmacogenetică şi de cromoterapie (ritm circadian).

*I. Popa*

---

# Determinarea umidității la amidon prin metoda nedestructivă a rezonanței magnetice nucleare în impulsuri, comparativ cu metodele clasice

**Denisa Mihele, V. Stănescu, V. Mihele**

Laboratorul de chimie sanitară și tehnică farmaceutică,
Facultatea de farmacie, București

**REZUMAT**

*S-a investigat posibilitatea determinării umidității amidonului prin metoda rezonanței magnetice nucleare în impulsuri.*

*A fost ridicată curba de etalonare a aparatului, pentru apă, aflată pe un suport neutru, în domeniul 1 mg+300 mg apă.*

*Determinările au fost efectuate comparativ cu metodele gravimetrice clasice, prin uscare la etuvă și uscare cu ajutorul radiațiilor IR.*

*Metoda rezonanței magnetice nucleare în impulsuri este net superioară, prin faptul că este rapidă (durează sub 1 minut), nedestructivă și necesită cantități mici de produs.*

*Amidonum*
*Gravimetria*

Procesul tehnologic al obținerii granulatelor și a comprimatelor este puternic influențat de umiditatea ingredientelor. O umiditate prea mare sau prea scăzută poate duce la degradarea produsului respectiv.

Pentru prepararea medicamentelor, farmacistul galenist trebuie să cunoască această umiditate a produsului în diferite stadii ale procesului tehnologic. Pentru aceasta, trebuie să se aplice o metodă cît mai rapidă și mai simplă.

Pînă în prezent, pentru determinarea umidității la produsele farmaceutice au fost elaborate foarte multe tehnici și metode. Recent Touré P. și colab. (5) au descris principalele metode pentru determinarea umidității la amidon, au comparat trei dintre metodele cele mai avantajoase și au ajuns la concluzia că metoda cea mai bună este cea gravimetrică, prin uscare în IR. Această metodă este destructivă, iar timpul de uscare depinde de mai mulți factori : de cantitatea de probă de analizat (5—10 g), de umiditatea atmosferei și de temperatura de uscare.

Metoda de rezonanță magnetică nucleară (R.M.N.) nu a fost menționată. În lucrarea de față, ne-am propus să comparăm această metodă cu metodele clasice.

## PRINCIPIUL METODEI

Metoda se bazează pe faptul că apa conține în moleculă nuclee de hidrogen, care sînt paramagnetice. Prin introducerea substanței de analizat într-un cîmp magnetic, datorită protonilor pe care îi conține, va apărea o magnetizare a probei.

Cu ajutorul unei bobine care înconjură proba, se aplică un cîmp de radiofrecvență. La o frecvență dată, care depinde de cîmpul magnetic aplicat și de raportul giromagnetic al protonilor, în bobina de radiofrecvență se induce un semnal electric proporțional cu numărul de nuclee paramagnetice, deci cu numărul atomilor de hidrogen din probă.

Dacă proba nu conține hidrogen, decît cel al apei, se măsoară umiditatea absolută. Dacă proba are în compoziție și atomi de hidrogen, se pot separa aceștia de conținutul de hidrogen din apă, datorită timpilor de relaxare diferiți. Semnalul produs de atomii de hidrogen în stare solidă este foarte scurt (cel mult 100 μs), față de semnalul produs de hidrogenul din apă, care este de aproximativ 0,1 s. Deci, măsurînd semnalul la 200 μs, el va fi proporțional numai cu umiditatea.

Amplitudinea semnalului după un impuls de radiofrecvență este dată de formula :

$$S = KN_0 \frac{1}{T} \sin \alpha$$

unde : K este o constantă a aparatului
$N_0$ = numărul de protoni din probă
T = temperatura în grade Kelvin
sin $\alpha$ = unghiul de rotație dat de impulsul de radiofrecvență ; pentru $\alpha = 90°$, sin $\alpha = 1$.

## APARATURA FOLOSITĂ

Pentru efectuarea determinărilor s-a utilizat spectometrul de R.M.N. în impulsuri AREMI-78, construit la Institutul de fizică și inginerie nucleară, București.

Caracteristicile tehnice principale ale spectrometrului sînt :

— frecvența de lucru 25 MHz ;

— lungimea impulsului de 90° într-o bobină cu volum de 1 $cm^3$ : 2 μs ;

— timpul mort al receptorului : 10 μs ;

— aparatul conține un acumulator de date cu 16 adrese ;

— rezultatele apar pe un sistem de afișaj cu 5 cifre.

Programatorul apartului conține 6 programe diferite.

Pentru determinarea umidității folosite programul 1, care înregistrează la adresa 0 linia de nul a aparatului și la adresa 1 valoarea totală a semnalului.

Făcînd diferența celor două numere, înmulțind-o cu o constantă care depinde de amplificarea aparatului și raportînd-o la greutatea probei, se obține umiditatea în procente :

$$U\% = \frac{(S_1 - S_0)K}{G} \times 100$$

unde :

$S_1$=numărul de la adresa 1

*Tabelul I*

**Date experimentale pentru curbele de etalonare**

| mg apă | Semnal | | |
|---|---|---|---|
| | 50 | Amplificare 100 | 200 |
| 2 | — | — | 20 |
| 7 | — | — | 75 |
| 13,8 | — | 90 | 236 |
| 22,1 | — | 134 | 328 |
| 25,8 | 68 | 169 | 425 |
| 35,9 | 86 | 237 | 594 |
| 45,0 | 96 | 259 | 675 |
| 56,3 | 123 | 325 | 852 |
| 56,7 | 127 | 346 | 873 |
| 59,8 | 116 | 325 | 816 |
| 57,2 | 146 | 388 | — |
| 68,8 | 149 | 330 | — |
| 79,1 | 172 | 470 | — |
| 97,4 | 204 | 555 | — |
| 109,2 | 230 | 639 | — |
| 140,0 | 297 | 832 | — |
| 210,0 | 436 | 1 254 | — |
| 221,4 | 479 | 1 287 | — |
| 224,7 | 491 | — | — |
| 255,6 | 558 | — | — |
| 268,6 | 595 | — | — |
| 276,3 | 602 | — | — |
| 281,7 | 622 | — | — |
| 289,3 | 624 | — | — |

$S_0$=numărul de la adresa 0
K =constantă care depinde de amplificarea folosită
G =greutatea probei în mg.

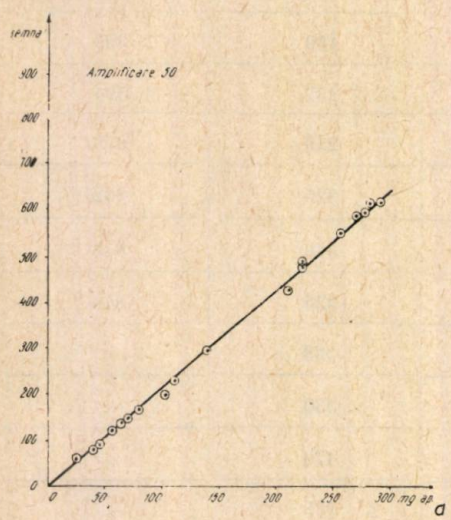
## REZULTATE EXPERIMENTALE

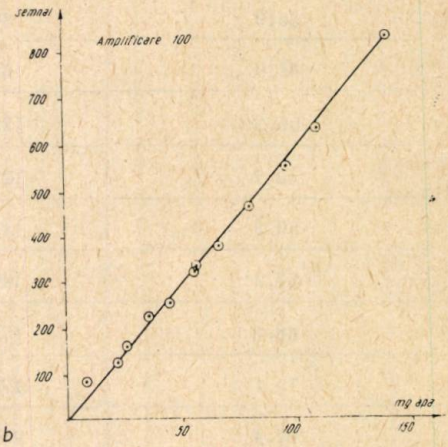
Pentru început s-au ridicat curbele de etalonare pentru apă, pe un suport solid şi neutru, la umidităţi comparabile cu cele ale amidonului.

Pentru a acoperi o gamă de valori cît mai mari, am lucrat pe 3 amplificări diferite (50 ; 100 ; 200). Rezultatele sînt prezentate în tabelul I şi fig. 1 a, b, c.

Se constată că aparatul se comportă linear în tot domeniul de lucru.

Folosind metoda celor mai mici pătrate, s-a calculat panta celor trei drepte



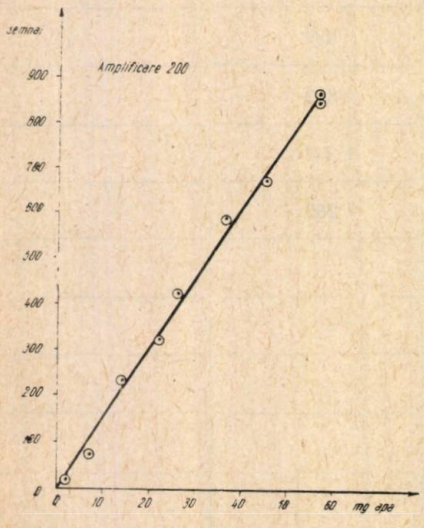




*Fig. 1 — a, b, c — Curba de etalonare pentru apă.*

$$\alpha = \frac{N\left(\sum_1^N x_n y_n\right) - \left(\sum_1^N x_n\right)\left(\sum_1^N y_n\right)}{N\left(\sum_1^N x_n^2\right) - \left(\sum_1^N x_n\right)^2}$$

şi s-a obţinut formula pentru calcularea cantităţii de apă :

$$Q(mg) = \alpha \cdot S$$

în care : $\alpha$ 200=0,0714
$\alpha$ 100=0,18
$\alpha$ 50=0,46

În paralel s-a ridicat şi curba de etalonare a amidonului (fig. 2) în domeniul 1 mg : 100 şi s-a constatat că se suprapune cu cea pentru apă. Calculînd panta $\alpha$ 200 pentru amidon, se obţine o valoare foarte apropiată de $\alpha$ 200 pentru apă (0,01717 pentru amidon şi 0,0714 pentru apă).

Instalația permite măsurarea unor probe aflate în eprubete de sticlă cu diametrul de 9 mm, înălțimea probelor fiind pînă la 10 mm. Aceasta corespunde cu o cantitate de aproximativ 0,3 g amidon, deci umiditățile pot varia între 0,3% și 100%. Amidonul avînd o umiditate de aproximativ 15% se încadrează foarte bine în domeniul folosit.

Pentru a compara metoda folosită cu metodele clasice amintite (1, 2), am determinat umiditatea la 20 de probe de amidon din aceeași șarjă (cu aceeași umiditate), atît prin metoda de R.M.N. în impulsuri, cît și gravimetric, prin uscare la etuvă (10 probe) și uscare în IR (10 probe).

Metoda R.M.N. fiind nedestructivă, s-au folosit aceleași probe, pentru a compara rezultatele obținute cu cele două metode clasice. Rezultatele obținute sînt redate în tabelele II a, b, c.

Din rezultatele obținute, se constată că metoda rezonanței magnetice nucleare în impulsuri dă abaterea standard cea mai mică (0,136). Este remarcabil că se obține aceeași umiditate la toate trei amplificările. Aceasta atestă liniaritatea aparatului.

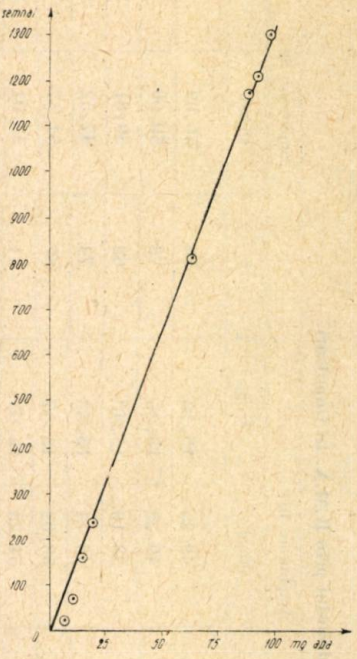



*Fig. 2.* — Curba de etalonare a amidonului.

Metoda R.M.N. în impulsuri fiind nedestructivă, oferă posibilitatea unică de a repeta măsurătoarea pe aceeași probă ori de cîte ori dorim. Putem deci determina oricînd abaterea medie care caracterizează măsurătoarea, chiar pentru o singură probă. Repetarea măsurătorii prin metoda R.M.N. se poate face după ce s-a refăcut magnetizarea probei (aproximativ 1 sec.).

## CONCLUZII

S-a determinat umiditatea amidonului și a unor produse care conțin amidon prin R.M.N. în impulsuri, comparativ cu metodele clasice.

S-au trasat curbele de etalonare a aparatului pentru apă în domeniul 1+300 mg apă.

Dintre metodele utilizate, metoda R.M.N. dă rezultatele cele mai bune. În plus, această metodă este rapidă, folosește o cantitate mică de produs, este o metodă nedestructivă, dînd posibilitatea repetării determinării sau a efectuării în continuare pe aceeași probă a altor determinări.

*Tabelul II a*

**Determinarea umidității amidonului prin R.M.N. în impulsuri**

| Numărul probei | Amplificare 200 | | | | Amplificare 100 | | | Amplificare 50 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G | S | Q(mg) | U % | S | Q(mg) | U % | S | Q(mg) | U % |
| 1 | 0,3247 | 482 | 47,94 | 14,75 | 196 | 49,25 | 15,16 | 78 | 50,09 | 15,42 |
| 2 | 0,3205 | 492 | 49,03 | 15,03 | 196 | 49,25 | 15,36 | 78 | 50,09 | 15,48 |
| 3 | 0,2368 | 383 | 38,17 | 15,44 | 152 | 38,19 | 15,40 | 62 | 39,81 | 15,41 |
| 4 | 0,3049 | 457 | 45,54 | 14,94 | 186 | 46,74 | 15,33 | 74 | 47,52 | 15,58 |
| 5 | 0,3373 | 424 | 52,22 | 15,36 | 211 | 53,02 | 15,57 | 80 | 51,37 | 15,23 |
| 6 | 0,3298 | 513 | 51,12 | 15,05 | 204 | 51,26 | 15,05 | 81 | 52,01 | 15,76 |
| 7 | 0,3502 | 534 | 53,21 | 15,19 | 214 | 53,77 | 15,34 | 83 | 53,03 | 15,21 |
| 8 | 0,3019 | 454 | 45,24 | 14,98 | 182 | 45,73 | 15,15 | 72 | 46,23 | 15,31 |
| 9 | 0,3194 | 491 | 48,93 | 15,31 | 193 | 48,50 | 15,17 | 77 | 49,44 | 15,47 |
| 10 | 0,3096 | 474 | 47,24 | 15,26 | 181 | 45,48 | 14,69 | 73 | 40,88 | 15,13 |
| 11 | 0,3226 | 494 | 49,24 | 15,26 | 191 | 47,99 | 14,87 | 77 | 49,44 | 15,31 |
| 12 | 0,3147 | 478 | 47,63 | 15,13 | 187 | 46,99 | 14,91 | 74 | 47,52 | 15,09 |
| 13 | 0,3145 | 482 | 48,04 | 15,27 | 193 | 48,50 | 15,41 | 77 | 49,45 | 15,72 |
| 14 | 0,3251 | 506 | 50,42 | 15,05 | 193 | 48,50 | 14,91 | 77 | 49,45 | 15,20 |
| 15 | 0,3022 | 459 | 45,75 | 15,13 | 182 | 45,73 | 15,13 | 72 | 46,23 | 15,17 |
| 16 | 0,3046 | 480 | 47,84 | 15,36 | 184 | 46,99 | 15,17 | 73 | 46,88 | 15,15 |
| 17 | 0,1908 | 280 | 27,90 | 15,17 | 109 | 27,39 | 15,19 | 44 | 28,25 | 14,80 |
| 18 | 0,2286 | 346 | 34,48 | 15,07 | 135 | 33,92 | 15,1 | 52 | 33,39 | 14,60 |
| 19 | 0,2607 | 408 | 40,66 | 15,36 | 159 | 39,95 | 15,31 | 61 | 39,17 | 15,02 |
| 20 | 0,3094 | 483 | 48,13 | 15,36 | 187 | 46,99 | 15,17 | 73 | 46,88 | 15,15 |
| U% | | | | 15,23 | | | 15,19 | | | 15,20 |
| | | | | 0,19 | | | 0,222 | | | 0,28 |

*Tabelul II b*

**Determinarea umidității amidonului prin metoda gravimetrică cu uscare în IR**

| Nr. probei | G | Q(mg) | U % |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,3247 | 38,5 | 11,86 |
| 2 | 0,3205 | 42,40 | 13,22 |
| 3 | 0,2368 | 38,5 | 13,74 |
| 4 | 0,3049 | 37,8 | 12,39 |
| 5 | 0,3373 | 42 | 12,45 |
| 6 | 0,3298 | 41,70 | 12,64 |
| 7 | 0,3502 | 41,20 | 11,76 |
| 8 | 0,3019 | 39,10 | 12,95 |
| 9 | 0,3194 | 42,70 | 13,36 |
| 10 | 0,3096 | 35,60 | 11,49 |
| U% | | | 12,59 |
| | | | 1,29 |

*Tabelul II c*

**Determinarea umidității amidonului prin metoda gravimetrcіă cu uscare la etuvă**

| Număr probă | G | Q(mg) | U % |
|---|---|---|---|
| 11 | 0,3226 | 44,90 | 13,91 |
| 12 | 0,3147 | 44,80 | 14,23 |
| 13 | 0,3145 | 45 | 14,30 |
| 14 | 0,3251 | 46,30 | 14,24 |
| 15 | 0,3022 | 42,60 | 14,00 |
| 16 | 0,3046 | 43,30 | 14,11 |
| 17 | 0,1908 | 25,10 | 13,15 |
| 18 | 0,2286 | 30,40 | 13,29 |
| 19 | 0,2607 | 30,20 | 11,58 |
| 20 | 0,3094 | 37,80 | 12,21 |
| U% | | | 13,50 |
| | | | 1,32 |

## BIBLIOGRAFIE


1. STERU M. — Technique de l'Ingénieur. Mesures et analysee, Ed. tehniques de l'Ingénieur, Paris, 1964, p. 2410.
2. ABRAHAM A. — The principles of Nuclear Magnetism, Oxford Clarendon Press, New York, 1961.
3. ANDREW E. R. — Nuclear Magnetic Resonance, University Press, Cambridge, 1955.
4. MIHELE V., MIHELE DENISA — Determinări de umiditate și conținut de uleiuri prin R.M.N. în impulsuri, *Stud. Cerc. Fiz.*, 1975, *27*, 10.
5. TOURÉ P., PUISEUX F., DUCHÊNE D., TAKIEDDIN M. — Etude de méthodes utilisées pour la détermination de l'humidité des poudres et des granulés, *J. Pharm. Belg.*, 1976, *31*, 3, 295—308.
6. URSU I. — Rezonanță electronică de spin, Ed. Academiei R. S. România, București, 1965.
7. WEISSER H. — N.M.R. Spectroscopy in the Food Industry, Aplication Note, Karlsruhe, Germany.



Articol intrat în redacție la 5.II.1981

Indicele de clasiifcare : 615.761.1


## SUMMARY


*Denisa Mihele, V. Stănescu, V. Mihele* — DETERMINATION OF STARCH HUMIDITY BY THE NON-DESTRUCTIVE METHOD OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE IN IMPULSES, AS COMPARED TO THE CLASSICAL METHODS

The possibility of determining the humidity of starch by nuclear magnetic resonance in impulses was studied, establishing the calibration line for water, carried by a neutral support within the 10 mg : 300 mg water range.

The determinations were done comparatively with the classical gravimetric methods, by during in the incubator an with infrared radiations.

Nuclear magnetic resonance in impulses gave definitely superior results : it is rapid (1 minute), non-destructive and requieres small amounts of product.


## РЕЗЮМЕ


*Дениса Михеле, В. Стэнеску, В. Михеле* — ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛАЖНОСТИ КРАХМАЛА ПРИ ПОМОЩИ НЕДЕСТРУКТИВНОГО МЕТОДА ЯДЕРНОГО МАГНЕТИЧЕСКОГО РЕЗОНАНСА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПУЛЬСА ПО СРАВНЕНИЮ С КЛАССИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Авторы исследовали возможности определения влажности крахмала при помощи метода ядерного магнетического резонанса в условиях импульсов.

Составлена кривая эталонового аппарата для воды, находящейся на нейтральной подставке в области 1 мг, 300 мг воды.

Определения производились при помощи сравнительного метода с применением классических гравиметрических методов и высушиванием в дезинфекционной камере, а также при помощи Ув-лучей.

Метод ядерного магнетического резонанса в условиях импульсов представляет выраженное преимущество, имея в виду его быстроту — продолжается меньше одной минуты, не сопровождается разрушением и требует небольших количеств материала.

# Derivați ai acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic. Nota II

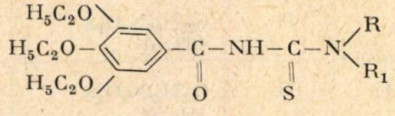
**Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, V. Zota**

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

**REZUMAT** *Sînt descrise sintezele a 13 tioureide N-substituite ale acidului 3,4,5-trietoxibenzoic, substanțe necitate în literatură.*

*Acidum benzicum*

În nota precedentă (1) am prezentat sinteza unor tioureide ale acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic, cu formula generală I, compuși asupra cărora testările farmacodinamice sînt în curs de efectuare :



*I*

Aceste lucrări reprezintă continuarea unor studii efectuate în seria derivaților acizilor alcoxibenzoici (2, 3) și sînt concretizate prin obținerea unor derivați la care au fost puse în evidență efecte hipocolesterolemiante și de scădere a metabolismului bazal (4—6).

Cercetările efectuate asupra acestor derivați au luat o amploare deosebită, după stabilirea importanței pe care o are radicalul 3, 4, 5-trimetoxibenzoil prezent în structura rezerpinei (7, 8). Ca rezultat, au fost sintetizate un mare număr de substanțe, majoritatea esteri sau amide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic, dintre care unele se folosesc ca medicamente tranchilizante (9), antifibrilante sau spasmolitice (10), antiemetice (11). Morfolida acidului menționat este utilizată ca tranchilizant minor, cu activitate și toleranță superioară meprobamatului (12), efect constatat dealtfel și la o serie de ureide ale acestui acid (13).

Proprietăți farmacologice interesante au fost puse în evidență și la unii derivați ai acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic (14—16), care în ultimul timp au fost recomandați (17, 18) ca substanțe depresive ale sistemului nervos central, vasodilatatoare coronariene sau spasmolitice.

În lucrarea de față redăm sinteza a 13 noi tioureide ale acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic, menționate în tabelul I. Pentru obținerea lor am adaptat procedeul Durant (19), condensînd izotiocianatul de 3, 4, 5-trie-

toxibenzoil cu amine aromatice, în acetonă anhidră. Izotiocianatul a rezultat la tratarea tiocianatului de amoniu cu clorura acidului, aceasta fiind obținută, la rîndul său, prin metoda clasică (clorurarea acidului corespunzător cu clorură de tionil) ; acidul 3, 4, 5-trietoxibenzoic a fost obținut prin esterificarea acidului galic cu sulfat de dietil (20).

Compușii rezultați și determinările cantitative ale elementelor, prin care s-a verificat constituția chimică dedusă prin sinteză, sînt menționați în același tabel. Confirmarea structurii a fost făcută prin analiză

*Tabelul I*

| Nr. compusului | R | $R_1$ | Formula brută/ greutate moleculară | Determinarea cantitativă | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | C% c/g | H% c/g | N% c/g | S% c/g |
| I | $C_6H_5$ | H | $C_{20}H_{24}N_2O_4S$<br>388,47 | 61,83<br>61,62 | 6,23<br>5,95 | 7,21<br>7,27 | 8,25<br>8,45 |
| II | $C_6H_5$ | $C_6H_5$ | $C_{26}H_{26}N_2O_4S$<br>464,57 | 67,21<br>67,36 | 6,07<br>5,85 | 6,03<br>5,97 | 6,90<br>6,62 |
| III | $C_6H_4CH_3$(o) | H | $C_{21}H_{28}N_2O_4S$<br>402,51 | 62,66<br>62,85 | 6,51<br>6,32 | 6,96<br>6,65 | 7,97<br>7,70 |
| IV | $C_6H_4CH_3$(m) | H | $C_{21}H_{26}N_2O_4S$<br>402,51 | 62,66<br>62,92 | 6,51<br>6,35 | 6,96<br>7,15 | 7,97<br>7,81 |
| V | $C_6H_4CH_3$(p) | H | $C_{21}H_{26}N_2O_4S$<br>402,51 | 62,66<br>62,42 | 6,51<br>6,73 | 6,96<br>6,98 | 7,97<br>7,69 |
| VI | $C_6H_3(CH_3)_2$(2,4) | H | $C_{22}H_{28}N_2O_4S$<br>416,52 | 63,44<br>63,72 | 6,78<br>6,48 | 6,73<br>7,02 | 7,70<br>7,42 |
| VII | $C_6H_3(CH_3)_2$(2,6) | H | $C_{22}H_{28}N_2O_4S$<br>416,52 | 63,44<br>63,75 | 6,78<br>6,96 | 6,73<br>6,95 | 7,70<br>7,41 |
| VIII | $C_6H_4OCH_3$(o) | H | $C_{21}H_{26}N_2O_5S$<br>418,51 | 60,26<br>60,04 | 6,26<br>6,44 | 6,70<br>7,02 | 7,66<br>7,34 |
| IX | $C_6H_4OCH_3$(m) | H | $C_{21}H_{26}N_2O_5S$<br>418,51 | 60,26<br>60,12 | 6,26<br>6,02 | 6,70<br>6,91 | 7,66<br>7,45 |
| X | $C_6H_4OCH_3$(p) | H | $C_{21}H_{26}N_2O_5S$<br>418,51 | 60,26<br>60,47 | 6,26<br>6,54 | 6,70<br>6,42 | 7,66<br>7,33 |
| XI | $C_6H_4OC_2H_5$(o) | H | $C_{22}H_{28}N_2O_5S$<br>432,53 | 61,09<br>61,36 | 6,52<br>6,37 | 6,48<br>6,71 | 7,41<br>7,12 |
| XII | $C_6H_4OC_2H_5$(m) | H | $C_{22}H_{28}N_2O_5S$<br>432,53 | 61,09<br>61,22 | 6,52<br>6,44 | 6,48<br>6,55 | 7,41<br>7,18 |
| XIII | $C_6H_4OC_2H_5$(p) | H | $C_{22}H_{28}N_2O_5S$<br>432,53 | 61,09<br>60,82 | 6,52<br>6,19 | 6,48<br>6,38 | 7,41<br>7,72 |

spectrală în IR. De exemplu, pentru compusul I au fost puse în evidență benzi caracteristice la : 655 $cm^{-1}$ N—C=S (tioureidic), 730 $cm^{-1}$ C=S (tiouree), 870 $cm^{-1}$ (CH nucleu aromatic 1, 2, 3, 5-tetrasubstituit), 1 255 $cm^{-1}$=C—O— (eter aromatic) 1 720 $cm^{-1}$ C=O (amidă I), 2 855 $cm^{-1}$ gruparea $CH_2$.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

### I. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-fenil-tioureea*

În 30 ml acetonă anhidră se dizolvă 5,45 g (0,02 moli) clorură a acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic (g.m.=272,72) ; se adaugă 1,52 g (0,02 moli) tiocianat de amoniu (g.m.=76,13) și se încălzește la reflux o oră, sub agitare continuă. După răcire, se adaugă, în picături, o soluție de 1,86 g (1,80 ml) (0,02 moli) anilină (g.m.=93,13), în 15 ml acetonă anhidră, se refluxează încă o oră, apoi amestecul se toarnă peste 500 ml apă. Precipitatul, izolat prin filtrare, se purifică prin recristalizare din alcool izobutilic ; se obțin 4,10 g (Rt=52,76%) cristale albe, aciculare, cu p.t.= 102°C, solubile la rece în alcool etilic, acetonă, cloroform, benzen, greu solubile în alcool propilic normal, insolubile în apă.

### II. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-difenil-tioureea*

Se aplică aceeași metodă, cu 3,38 g (0,02 moli) difenilamină (g.m.= 169,20). După recristalizare din alcool etilic-apă (2 : 1), rezultă 4,15 g (Rt=44,67%) cristale albe, pufoase, mari, cu p.t.=120°C, solubile în alcool etilic, alcool propilic normal, acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO la rece, în etilenglicol la cald, insolubile în apă.

### III. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-o-tolil-tioureea*

Se lucrează în același mod, cu 2,14 g (2,13 ml) (0,02 moli) o-toluidină (g.m.=107,1). Pentru recristalizare se folosește alcoolul izopropilic ; rezultă 4,30 g (Rt=53,42%) pulbere microcristalină, slab galbenă, cu p.t.=108°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO, la cald în alcool izopropilic, alcool butilic normal, insolubilă în apă.

### IV. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-m-tolil-tioureea*

Tehnica de lucru este asemănătoare, fiind necesare 2,14 g (2,15 ml) (0,02 moli) m-toluidină (g.m.=107,1). Se recristalizează din alcool izopropilic, obținîndu-se 4,05 g (Rt=50,31%) cristale albe, aciculare, strălucitoare, cu p.t.=114°C, solubile în acetonă, cloroform, benzen, DMF, DMSO la rece, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic la cald, insolubile în apă.

### V. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-p-tolil-tioureea*

Compusul se obține în același mod, cu 2,14 g (0,02 moli) p-toluidină (g.m.=107,1). Recristalizarea se face din alcool butilic normal ; se obțin 4,20 g (Rt=52,17%) pulbere cristalină, galbenă, cu p.t.=153°C, solubilă în cloroform, acetonă, benzen, dioxan, DMSO la rece, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool butilic normal, DMF la cald, insolubilă în apă.

### VI. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(2',4'-dimetilfenil)-tioureea*

Se lucrează conform procedeului descris, cu 2,42 g (2,47 ml) (0,02 moli) m-xilidină asimetrică (g.m.=121,18). După recristalizare din alcool izobutilic se obțin 4,50 g (Rt=54,16%) pulbere microcristalină, gălbuie,

cu p.t.=122°C, solubilă în cloroform, acetonă, dioxan, benzen, DMSO, DMF la rece, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izobutilic la cald, insolubilă în apă.

VII. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(2',6'-dimetilfenil)-tioureea*

Lucrîndu-se în acelaşi mod, cu 2,42 g (2,47 ml) (0,02 moli) m-xilidină simetrică (g.m.=121,18) şi după purificare din alcool izobutilic rezultă 4,35 g (Rt=52,22%) pulbere microcristalină, albă, cu p.t.=154°C, solubilă la rece în cloroform, acetonă, benzen, dioxan, DMF, DMSO, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool butilic normal, alcool izobutilic, insolubilă în apă.

VIII. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(2'-metoxifenil)-tioureea*

Tehnica de lucru este similară, fiind necesare 2,46 g (2,22 ml) (0,02 moli) o-anisidină (g.m.=418,51) ; după recristalizare din alcool butilic normal, rezultă 4,85 g (Rt=37,95%) pulbere galbenă, cu p.t.=159°C, solubilă în cloroform, acetonă, benzen, DMSO, DMF la rece, în alcool etilic alcool propilic normal, alcool butilic normal la cald şi insolubilă în apă.

IX. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(3'-metoxifenil)-tioureea*

Se aplică procedeul descris cu 2,46 g (2,22 ml) (0,02 moli) m-anisidină (g.m.=418,51). Se purifică prin recristalizare din alcool izopropilic, rezultînd 5,10 g (Rt=60,93%) cristale mici, albe, pufoase, cu p.t.= 94°C, solubile la rece în alcool etilic, cloroform, acetonă, benzen, DMSO, la cald în alcool propilic normal, alcool izopropilic, etilenglicol, insolubile în apă.

X. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'(4'-metoxifenil)-tioureea*

Se lucrează în acelaşi mod cu 2,46 g (0,02 moli) p-anisidină (g.m.= 418,51), produsul brut fiind purificat din alcool izopropilic. Rezultă 4,30 g (Rt=51,38%) microcristale, albe, strălucitoare, cu p.t.=93°C, solubile în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF la rece, în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic la cald, insolubile în apă.

XI. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(2'-etoxifenil)-tioureea*

Compusul se obţine printr-o sinteză asemănătoare, acilizotiocianatul fiind condensat cu 2,74 g (2,60 ml) (0,02 moli) o-fenetidină (g.m.=137,18). După recristalizare din alcool izopropilic se obţin 5,05 g (Rt=58,38%) pulbere albă, microcristalină, cu p.t.=126°C, solubilă în alcool etilic, cloroform, acetonă, benzen, dioxan, DMF la rece, în alcool propilic normal, alcool izopropilic la cald, insolubilă în apă.

XII. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(3'-etoxifenil)-tioureea*

Se aplică acelaşi procedeu, la condensare folosindu-se 2,74 g (2,60 ml) (0,02 moli) m-fenetidină (g.m.=137,18). Prin recristalizare din amestec de alcool izopropilic cu apă (2 : 1) rezultă 4,50 g (Rt=52,02%), mi-

crocristale slab galbene, cu p.t.=96°C, solubile la rece în cloroform, acetonă, benzen, dioxan, DMSO, la cald în alcool izopropilic, alcool, butilic normal, insolubile în apă.

XIII. *N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-N'-(4'-etoxifenil)-tioureea*

Compusul rezultă în urma unei sinteze asemănătoare cu 2,74 g (2,60 ml) (0,02 moli) p-fenetidină (g.m.=137,18). După recristalizare din alcool izopropilic se obţin 4,80 g (Rt=55,49%) cristale, slab galbene, strălucitoare, cu p.t.=108°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, dioxan, DMSO, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, insolubile în apă.

## CONCLUZII

Au fost sintetizate 13 tioureide ale acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic prin reacţia dintre izotiocianatul de 3, 4, 5-trietoxibenzoil şi unele amine aromatice. Compuşii nu sînt citaţi în literatură de specialitate cercetată.

Structura propusă prin sinteză a fost confirmată de rezultatele analizei cantitative a elementelor constitutive şi de spectrogramele în IR.

## BIBLIOGRAFIE


1. SOARE JEANA, MISSIR AL., CHIRIŢĂ ILEANA, ZOTA V., NEACŞU MARIA — Congresul naţional de farmacie, Bucureşti, octombrie 1979.
2. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 2, 123—128.
3. MISSIR AL., ZOTA V., NEACŞU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1978, 3, 183.
4. CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA, MISSIR AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1978, 1, 45—50.
5. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CONSTANTINESCU IOANA — *Farmacia (Buc.)*, 1978, 4, 245—252.
6. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR MAGDALENA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, 2, 91—8
7. FURLENMEIER A., LUCAS R. MAC PHILLAMY H. B., MÜLLER J. M., SCHLITTLER E. — *Experientia (Basel)*, 1953, 9, 331—3.
8. DORFMAN L., HUEBNER C. F., MAC PHILLAMY H. B., SCHLITTLER E., ANDRÉ A.F.St. — *Experientia (Basel)*, 1953, 9, 368—9.
9. SIMONIY J., BOYTHE L., VERWES Z. — *Acta pharm. hung.*, 1964, *34*, 3. 114—120.
10. GARCIA A. A., RAMON C. J., BERJEJO L. J. — Bv. R. F. Germania, nr. 2545 329, 1976.
11. GOLDBERG M. W., TEITEL S. — Bv. S.U.A., nr. 2879 293, 1959, *C.A. (N.Y.)*, 1959, 53, 16 066 i.
12. BORSY J., FEKETE M., CZIZMADIA Z. — *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1961, *19*, 27.
13. THYBUSCH D. — *Pharmazie*, 1966, 21, 310.
14. STACHEL A., BEYERLE P., NITZ R., RESAG K. — Bv. Brit. nr. 1 174 880, 1969.
15. BESTIAN W., — Bv. R. F. Germania, nr. 1 915 979, 1970.
16. * * * — Bv. Fr., nr. 2 015 552, 1971.

17. STACHEL A., SCHOLTHOLT J., BEYERLE R., KUNZE W., NITZ R. E. — Bv. canadian, nr. 956 308, 1974 ; *C.A. (N.Y.)*, 1975, 83, 43 363 b.

18. UTZINGER R. — *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1975, *41*, 3, 301—4.

19. DURANT G. J., SMITH G. N., SPICKETT R.G.W., WRIGHT S.H.B. — *J. Med. Chem.*, 1966, 9, 26.

20. FINDLAY D. M. — Bv. Fr. nr. 2321 472, 1977.

Articol intrat în redacție la 7.V.1980

Indicele de clasificare : 547.582.4

## SUMMARY

*Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, V. Zota* — 3,4,5-TRIETOXYBENZOIC ACID DERIVATIVES. NOTE II

A number of 13 N-substituted thioureids of 3,4,5-trietoxybenzoic acid were synthesized, substances not yet mentioned in the speciality literature.

## РЕЗЮМЕ

*Жанна Соаре, А. Миссир, Илеана Кириця, В. Зота* — ПРОИЗВОДНЫЕ 3,4,5-ТРИЭТОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ. СООБЩЕНИЕ II.

Описываются методы синтеза 13 тиоуреидов-N-замещенных 3,4,5 тритоксибензойной кислоты и не фигурирующие еще в литературе по специальности.

---

## REFERAT

**DESCRIEREA, IDENTIFICAREA ȘI FOLOSIREA TERAPEUTICĂ A „RĂDĂCINII DIAVOLULUI" — Harpagophytum procumbens, Maryse Caprasse,** J. Pharm. Belg., 1980, **35,** 2, 143—149.

Articolul este o trecere în revistă a cunoștințelor actuale cu privire la drogul *Harpagophytum procumbens*, proprietățile sale botanice, chimice, farmacologice și metode de identificare calitativă și cantitativă. Sînt folosite rădăcinile secundare ale acestei plante erbacee (fam. *Pedaliceae*) originară din Africa de Sud și tropicală, preferînd soluri nisipoase și umede. După recoltare, se usucă imediat. Drogul este folosit pentru boli ale tubului digestiv, migrene, reacții alergice, boli febrile, reumatism. Rădăcina conține 3 glicozizi monoterpenici din grupul iridoidelor : harpagosid (ester cinamic al harpagidei), harpagidă și procumbidina. S-au mai izolat harpagochinona, triterpene, steroli, acid cinamic, acid clorogenic și flavonoide.

De o deosebită importanță este acțiunea antiinflamatoare în bolile reumatismale. Medicamentul are o foarte slabă toxicitate.

S-a demonstrat eficacitatea injecțiilor periarticulare cu *Harpagophytum*. Din cauza rarității plantei, medicamentul extras din ea este scump.

Articolul include, în detaliu, controlul calitativ al drogului prin folosirea unor reactivi chimici, separarea cromatografică și spectrofotometria.

Un studiu comparativ a arătat că *Scrophularia nodosa* și frunzele de *Verbascum thapsus* sînt bogate în harpagosid.

*I. Popa*

---

# Cercetări asupra saponinelor triterpenice din Viola tricolor L

M. Tămaș, Lucia Grecu, M. Roșca

Facultatea de farmacie Cluj-Napoca

REZUMAT

*Au fost izolate saponinele triterpenice din* Violae tricoloris Herba, *cu un randament de 5,20%, raportat la material uscat. Prin cromatografie pe strat subțire (CSS), s-au pus în evidență 3 fracțiuni saponozidice, cărora le corespunde un singur aglicon. Pe baza valorii Rf, a analizei elementare, p.t., spectrului în IR, acest aglicon corespunde acidului ursolic. Drept componente glucidice au fost identificate galactoza și acidul galacturonic. Este prezentată o metodă fotometrică de determinare cantitativă a saponionelor triterpenice de* Viola tricolor, *utilizînd* $H_2SO_4$ *concentrat cu reactiv. În plus a fost determinat indicele hemolitic al saponinelor izolate (IH=4 000).*

*Plante medicinale*

*Viola tricolor L (Violaceae)* — „Trei frați pătați" — este o specie răspîndită în flora spontană a țării noastre, cunoscută în medicină ca un remediu depurativ, în dermatologie, pentru adulți și copii, în stări alergice, expectorant și diuretic (1, 2, 4, 11).

Drogul *Violae tricoloris Herba (Jaceae Herba)* este valorificat în fitoterapia de la noi din țară prin ceaiul depurativ și ceaiul pectoral nr. 2, în care reprezintă 50%, și respectiv, 10% din compoziția acestor ceaiuri, produse ale Trustului „Plafar" (15).

În compoziția chimică a drogului s-au semnalat, pînă în prezent, carotenoide, flavone, antocinazoide, mucilagii, saponine, salicilat de metil, săruri minerale, vitamina E (2, 3, 4, 6). Dintre acestea, mai puțin studiate sînt saponinele, literatura (2, 6) furnizînd foarte puține date. Se semnalează doar prezența lor, fără a se indica conținutul, numărul fracțiunilor sau indicele hemolitic. Hegnauer (6) apreciază că între *Violaceae* saponinele sînt bine reprezentate, dar lipsesc studii asupra saponozidelor și sapogeninelor lor. Kröber (1922, citat de 2) semnalează pentru prima dată saponinele în *V. tricolor* iar Röberg (1937, citat de 6) a confirmat prezența lor.

În vederea precizării principiului activ responsabil pentru acțiunea depurativă, cea expectorantă și din dermatoze, ne-am propus să izolăm saponinele triterpenice și să efectuăm un studiu calitativ și cantitativ asupra lor.

## MATERIAL ŞI METODE

Am utilizat material vegetal *(Violae tricoloris Herba)* provenit din flora spontană a judeţului Cluj, recoltat în luna iunie, uscat şi măcinat în pulbere fină (sita IV, F. R. IX).

Pentru extragerea şi izolarea saponinelor triterpenice am utilizat tehnica indicată de Grecu (5), degresînd însă, în prealabil, materialul vegetal cu cloroform. Saponinele brute au fost purificate prin reprecipitări în acetonă.

Analiza calitativă a saponozidelor triterpenice a fost efectuată prin cromatografie pe strat subţire (CSS) de silicagel G (Merck), în sistemul de solvenţi n-butanol-acid acetic-apă (6 : 1 : 3), utilizînd ca reactivi de identificare $SbCl_3$ (soluţie saturată în cloroform), reactiv Liebermann-Bourchard, acid fosfomolibdenic-aldehidă anisică, acid fosfowolframic şi vanilină-acid fosforic (2, 8, 10, 12).

Hidroliza saponinelor am efectuat-o cu HCl 1N, în prezenţă de benzen. Amestecul se păstrează 30 minute pe baia de apă în fierbere, într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux. După răcire, soluţia a fost extrasă de mai multe ori, cu cloroform. Soluţiile cloroformice le-am reunit şi spălat cu apă, pentru îndepărtarea urmelor de acid, după care s-a trecut pe $Na_2SO_4$ sicc. Soluţia cloroformică obţinută am concentrat-o, sub presiune redusă, la un volum mic.

Soluţia apoasă rămasă de la hidroliza saponinei a fost neutralizată cu NaOH 1N şi evaporată la sec, iar reziduul reluat cu piridină. Glucidele au fost analizate prin CH, folosind hîrtie Whatman nr. 1 şi sistemul de solvenţi n-butanol-piridină-apă (6 : 4 : 3), iar identificarea cu anilină-acid ftalic (16).

Agliconii triterpenici din soluţia cloroformică au fost analizaţi prin CSS de silicogel, G, în sistemul eter de petrol-benzen-acetat de etil-acid acetic glacial (40 : 20 : 12 : 1), iar ca reactivi de identificare am utilizat $SbCl_3$, acid fosfowolframic. Ca substanţă etalon a fost folosit acidul ursolic.

Pentru purificarea agliconului, produsul de hidroliză a fost trecut pe coloană de silicagel, utilizînd ca eluent benzen-metanol (50 : 1), colectînd fracţiuni de cîte 5 ml. Fracţiunile corespunzătoare agliconului au fost reunite, concentrate la sec, sub presiune redusă, iar sedimentul a fost cristalizat din metanol. Acest compus a fost supus analizei elementare şi spectrale în IR, prin tabletare în KBr, înregistrarea făcîndu-se la un aparat Specord IR-75 (C. Zeiss, Jena).

Determinarea cantitativă a saponozidelor triterpenice am efectuat-o atît gravimetric, după izolarea saponinelor brute, cît şi după o metodă fotometrică în UV, adaptată după Kartnig şi colab. (10), utilizînd ca reactiv $H_2SO_4$ concentrat. În acest scop, am determinat iniţial $\lambda$ max. pentru amestecul saponină-reactiv, apoi am construit curba de etalonare, la 340 nm la un aparat VSU-2P. Am utilizat 0,1—0,5 nl dintr-o soluţie metanolică de 0,01% de saponină izolată de noi. Într-o capsulă de sticlă, solventul se evaporă la sec iar reziduul se tratează cu 3 ml $H_2SO_4$ concentrat. Pentru determinarea conţinutului de saponine din drog am preparat, prin refluxare, o soluţie metanolică de 1% din *Violae tricoloris Herba.* Spoturile corespunzătoare saponinelor au fost separate prin cromatografie preparativă pe strat subţire de silicagel, eluat şi apoi tratate

cu reactiv, ca mai sus. Calcularea conținutului de saponine s-a efectuat cu ajutorul curbei de etalonare stabilite anterior (fig. 1).

Pentru saponinele izolate, am determinat și indicele hemolitic cu ajutorul metodei cu sînge de bovine, defibrinat.

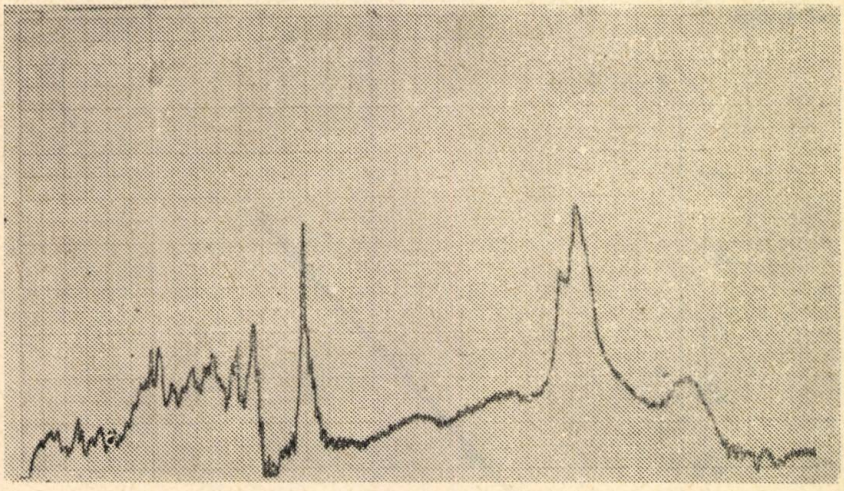


*Fig. 1*

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Saponinele triterpenice din *Violae tricoloris Herba* au fost izolate cu un randament de 5,20 g%, raportat la material uscat. Din analiza cromatografică rezultă că acestea sînt formate din 3 fracțiuni saponozidice cu valoare Rf=0,20 ; 0,30 ; 0,41.

În urma hidrolizei acide am pus în evidență, pe cale cromatografică, 2 spoturi, dintre care cel cu Rf=0,60 prezintă o intensitate și suprafață mare, are același Rf cu acidul ursolic și considerăm că reprezintă agliconul principal.

Drept componente glucidice ale saponozidelor, am identificat galactoza și acidul galacturonic.

Prin cromatografie pe coloană a fost izolat și purificat agliconul cu Rf=0,60. Acest compus prezintă p.t.=218—220°C, iar în urma analizei elementare am găsit C=78,20, H=10,42, față de C=78,95 și H=10,53 calculate pentru acidul ursolic. Pe baza acestor rezultate și în vederea precizării structurii acestuia, am efectuat și spectrul de absorbție în IR (fig. 2).

Spectrul prezintă alura generală caracteristică pentru triterpenele pentaciclice și confirmă caracterul triterpenic al sapogeninei, deoarece absorbțiile pentru picurile inelului F ale sapogeninelor steroidice lipsesc. Banda puternică de la 1 690 $cm^{-1}$ este caracteristică legăturii C=O din gruparea carboxil. În domeniul 2 800—2 900 $cm^{-1}$ are o bandă importantă, caracteristică grupărilor metilice. Vibrația caracteristică grupării „OH" apare la 3 430 $cm^{-1}$.

În privința determinării cantitative, rezultatele obținute prin metoda gravimetrică sînt mai mari (5,20%), decît cele obținute prin metoda fotometrică în UV (3,60%), ceea ce presupune că în saponinele brute sînt prezente și alte substanțe însoțitoare (probabil flavone), care in-

fluențează asupra randamentului. Prin metoda fotometrică, saponinele au fost izolate preparativ prin CSS, ceea ce conduce la obținerea unor rezultate mai mici dar mai precise.

Pentru saponinele izolate de noi, am determinat un indice hemolitic de 4 000.

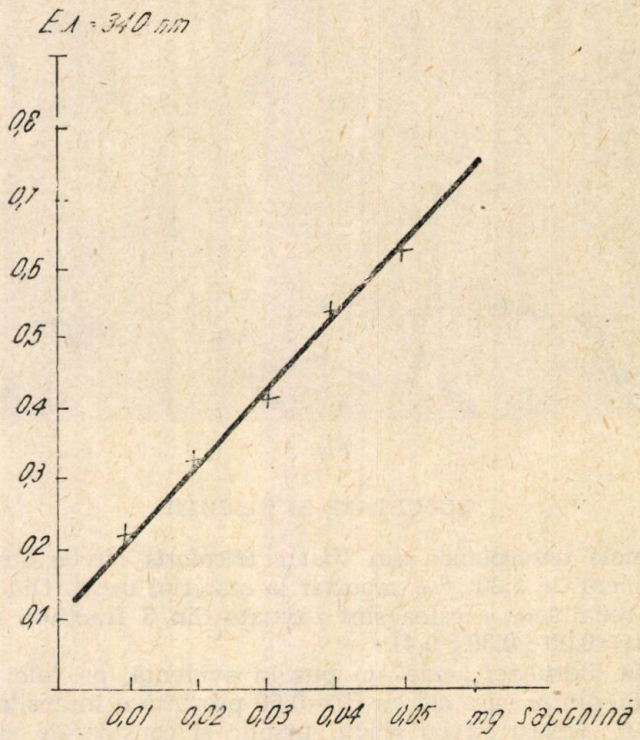



*Fig. 2*

## CONCLUZII

— Am izolat și analizat calitativ saponozidele și agliconii triterpenici din *Viola tricolor*.

— În *Viola tricolor* sînt prezente 3 saponozide.

— Pe baza analizei cromatografice, elementare, p.t. și spectrului IR, am determinat acidul ursolic ca aglicon al saponinelor din *Viola tricolor*, iar drept componente glucidice, galactoza și acidul galacturonic.

— An determinat conținutul de saponine triterpenice din *Violae tricoloris Herba* prin metoda gravimetrică și am pus la punct o metodă fotometrică în UV, de determinare cantitativă a saponinelor triterpenice.

## BIBLIOGRAFIE

1. BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M. — Les plantes dans la therapeutique moderne, Ed. Maloin, Paris, 1975, p. 500.
2. BOITEAU P., PASICH P., RASIMAMANGA R. — Les triterpenoides en physiologie végétale et animale, Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1964, p. 832, 1269.

3. COICIU EVD., RACZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Academiei R. P. Române, 1962.
4. CRĂCIUN FL., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. I, Ed. Ceres, Bucureşti, 1976, p. 173.
5. GRECU LUCIA — Studiu farmacognostic al unor specii de *Primula* din R. S. România, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1973.
6. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, vol. VI, Birkhäuser Verlag Basel — Stuttgart, 1973, p. 581.
7. HIAI S., OURA H., NAKAJIMA T. — *Planta med. (Stuttg.)*, 1976, *29*, 2, 116—122.
8. HILLER K., KEIPERT M., LINZER B. — *Pharmazie*, 1966, *21*, 713—751.
9. HILLER K., LINZER B., PFEIFER S. ŞI COLAB. — *Pharmazie*, 1968, 23, 7, 376.
10. KARTING TH., WEGSCHAIDER O., RY C. Y. — *Planta med. (Stuttg.)* 1972, 21, 1, 29—34.
11. LECLERC H. — Précis de phytothérapie, Ed. Masson et Cie, Paris, 1973, p. 85.
12. STAHL E. — Chromatographische und mikroscopische Analyse von Drogen, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.
13. TĂMAŞ M., HODIŞAN VIORICA, GRECU LUCIA şi colab. — *Stud. Cercet. Biochim.*, 1978, *21*, 1, 89—94.
14. TĂMAŞ M., GRECU L., ROŞCA M. — Izolarea şi determinarea cantitativă a saponinelor triterpenice din *Viola tricolor*, comunicare la Simpozionul „Orientări noi în valorificarea plantelor medicinale şi aromatice" Băile Tuşnad, 2—3.VI.1978.
15. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
16. * * * — Lyeing reagents for thin layer and paper chromatography, E. Merck, Darmstadt, 1974.

Articol intrat în redacţie la 11.IV.1980

Indicele de clasificare : 615.32 Viola tricolor

## SUMMARY

*M. Tămaş, Lucia Grecu, M. Roşca* — INVESTIGATIONS ON TRITERPENE SAPONINS IN VIOLA TRICOLOR L

Triterpene saponins were isolated from *Violae tricoloris Herba* in a proportion of 5.20% of dry plant. Thin layer chromatography separated three saponozide fractions, corresponding to a single aglycone. On the basis of Rf value, elementary analysis, p.t., infrared spectrum this aglycone was found to be an ursolic acid. The glucide components were identified as galactose and galacturonic acid. A photometric method is described for quantitative determination of *Viola tricolor* triterpene saponins, using concentrated $H_2SO_4$ as reactant. The haemolytic index of the isolated saponins (HI=4000) was likewise determined.

## РЕЗЮМЕ

*М. Тэмаш, Лучия Греку, М. Рошка* — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ САПОНИФИКАЦИИ ТРИТЕРПЕНОВ СОДЕРЖАЩИХСЯ В VIOLA TRICOLOR L.

Авторы выявили тритепнеовые сапинины, содержащиеся в Viola tricoloris Herba с выходом равным 5,20% по сравнению с подвергшимся высушиванию материалом.

При помощи тонкослойного хроматографического метода, авторы выделили три фракции сапонизодов, которым соответствует один единственный агликон. На основании РФ значения, результатов элементарного анализа, р. т., спектра UP этот агликон соответствует урсоловой кислоте, а в качестве глютидного компонента были идентифицированы галактоза и галактуроновая кислота.

Описывается фотометрический метод количественного определения тритерпеновых сапонидов, содержащихся в Viola tricolor с применением концентрированной в качестве реактива кислоты.

Кроме того, подверглись опре делению гемолитические показат выделенных сапонинов: ИН=4000.

# RECENZIE

## BIOCHIMIE GÉNÉRALE (BIOCHIMIE GENERALĂ)

**J. H. Weil**

Ed. a III-a, Ed. Masson et Cie, Paris, 1979

Jacques Henry Weil, profesor de biochimie la Universitatea „Louis Pasteur" Strasbourg, tratează în această carte, într-o viziune sintetică şi într-o formă destul de clară, problemele fundamentale ale biochimiei actuale. Deşi s-au scurs puţini ani de la apariţia celei de a doua ediţii a lucrării, totuşi publicarea celei de a treia s-a dovedit extrem de necesară, deoarece în această perioadă de timp s-au acumulat noi date, de importanţă capitală, privind în special cunoaşterea mecanismelor vieţii la nivel molecular, şi de care biochimiştii, farmaciştii şi medicii, cît şi studenţii facultăţilor respective nu trebuie să fie străini.

Plecînd de la faptul că unei singure persoane îi este extrem de greu de a urmări cu atenţie numeroasele progrese înregistrate astăzi în toate domeniile biochimiei, J. H. Weil a solicitat o serie de specialişti francezi, de reală autoritate ştiinţifică — unii profesori universitari, alţii cercetători ştiinţifici — de a revedea fiecare, în funcţie de sfera lui de activitate, capitolele corespunzătoare.

Această lucrare conţine opt capitole. În primul capitol sînt studiaţi aminoacizii, peptidele şi proteinele ; în cel de-al doilea, enzimele şi cataliza enzimatică ; în cel de-al treilea, energetica biochimică ; în cel de al patrulea, glucidele ; în cel de al cincilea, lipidele ; în cel de al şaselea, acizii nucleici, codul genetic şi biosinteza proteinelor, iar în al şaptelea, metabolismul compuşilor azotaţi. Ultimul capitol, adică al optulea, prezintă problemele generale privind reglarea metabolismului celular. Trebuie subliniat că în tratarea biomacromoleculelor s-a reuşit să se reveleze aspectele fundamentale legate de structura şi dinamica lor ; de asemenea, trebuie scos în evidenţă că înţelegerea reacţiilor metabolice ce au loc la nivelul celulei este simţitor înlesnită de numeroase scheme, judicios şi sugestiv întocmite. De un real folos se dovedesc şi multiplele grafice şi figuri, în majoritatea lor concepute de autor.

În cadrul ultimului capitol consacrat, după cum s-a menţionat anterior, reglării metabolismului celular sînt abordate două aspecte şi anume : integrarea metabolismului glucidic, lipidic, nucleic şi proteic şi posibilităţile de control al activităţilor metabolice. Deşi sintetică, prezentarea acestor aspecte dă posibilitatea să se aibă o privire de ansamblu asupra mecanismelor biochimice, care asigură desfăşurarea corectă şi armonioasă a unei imensităţi de reacţii, al căror rezultat final este viaţa organismului uman.

Din această succintă analiză se poate aprecia că tratatul de Biochimie generală — prefaţat de profesorul J. P. Ebel — constituie o importantă realizare de actualitate ştiinţifică. Cu siguranţă că studierea lui va declanşa în rîndul studenţilor multe vocaţii pentru biochimie, care se dovedeşte tot mai mult ca una dintre cele mai atrăgătoare ramuri ale ştiinţei moderne.

Valoarea acestei cărţi mai este mărită şi de condiţiile tehnice în care editura Masson a publicat-o.

Prof. dr. doc. *C. Gr. Constantinescu*

# Analiza acetazolamidei prin cromatografia pe strat subţire

C. Sârbu *, T. Hodişan **, S. Gocan **,
C. Liteanu **

* Institutul de chimie, Cluj-Napoca
** Facultatea de tehnologie chimică,
Universitatea „Babeş-Bolyai", Cluj-Napoca

REZUMAT

*În lucrare se studiază posibilitatea obţinerii acetazolamidei în stare cît mai pură. Acest produs, utilizat de mult timp ca diuretic, se foloseşte de cîţiva ani cu rezultate surprinzătoare în tratarea ulcerului gastric şi duodenal, sub denumirea de „Ulcosilvanil".*

*În acetazolamida nepurificată s-au pus în evidenţă două impurităţi, prin cromatografia pe strat subţire. Aceşti compuşi secundari se pot îndepărta cantitativ dacă, în timpul reprecipitării din soluţia alcalină cu acid clorhidric, se adaugă metanol, întrucît ei sînt solubili în metanol, în timp ce acetazolamida este insolubilă.*

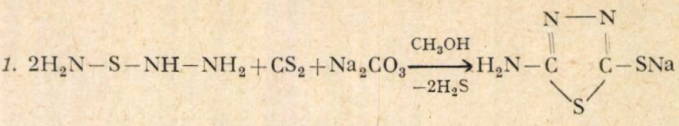
*Acetozolamidum*

Cromatografia pe strat subţire este recunoscută pretutindeni drept cea mai importantă metodă de analiză folosită în industria farmaceutică, industrie care-şi asumă riscul moral şi legal în controlul total al calităţii produselor. În acest sens este interesantă speculaţia ce s-ar putea face asupra dificultăţilor ce ar fi rezultat dacă restricţiile asupra controlului medicamentelor ar fi precedat cu cîţiva ani cromatografia, în general, şi cromatografia pe strat subţire, în special.

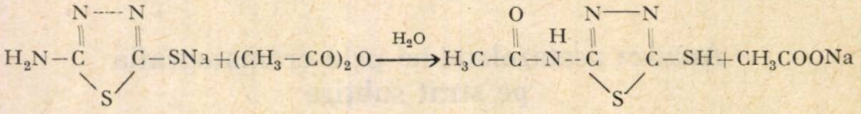
Există în literatura de specialitate un mare număr de lucrări care se ocupă de separarea şi analiza cromatografică, sub o formă sau alta, a medicamentelor (1—3). Cele care se referă la studiul cromatografic al acetazolamidei (2-acetilamino-1, 3, 4-tiadiazol-5-sulfonamidă) sînt însă mai puţin numeroase, cu toate că acest produs este cunoscut de foarte multă vreme, fiind folosit în primul rînd ca diuretic (4—7).

De cîţiva ani, însă, sub denumirea de „Ulcosilvanil" în amestec cu citrat de potasiu, bicarbonat de sodiu şi potasiu, oxid de magneziu şi hidroxid de magneziu, acetazolamida se foloseşte cu rezultate remarcabile în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal.

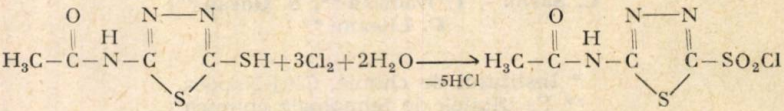
Industrial, acetazolamida se obţine după următoarele reacţii :



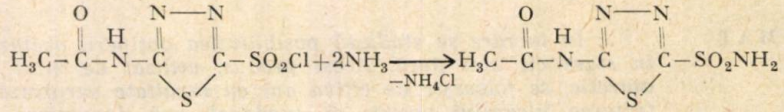
*tiosemicarbazida* *2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-tiolat de sodiu*



*2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-tiol*



*2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfoclorură*



*2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamidă*

Analiza cromatografică pe strat subţire, atît a produsului brut, cît şi a celui obţinut prin recristalizare din soluţie alcalină cu acid clorhidric, folosind plăci de silicagel RUV impregnat cu fluorogermanat de magneziu (8) ca indicator fluorescent, pune în evidenţă prezenţa unor impurităţi.

*Faza staţionară :* plăci gata preparate, de 20×20 cm, cu silicagel $RF_{UV}$ cu indicator fluorescent pe bază de fluorogermanat de magneziu ; grosimea stratului este de 0,25 mm, iar pentru cele preparative, de 1 mm grosime.

*Faza mobilă :* pentru prima developare s-a utilizat un amestec de : eter etilic — clorură de metilen — izopropanol (3 : 2 : 1, v/v), distanţa de migrare a eluentului fiind de 10 cm, iar pentru cea de-a doua developare s-a întrebuinţat ca eluent izopropanolul, distanţa de migrare fiind de

*Tabelul I*

| Componentul | $R_f$ | Comportarea în lumină UV |
|---|---|---|
| Acetazolamidă | 0,95 | Spot întunecat cu 254 nm |
| Acetiltiol | 0,85 | Spot întunecat la 254 nm |
| Sulfoclorură | 0,65 | Spot întunecat la 254 nm |
| Impurităţi (1) | 0,00 | Spot albastru la 366 nm |
| Impurităţi (2) | 0,25 | Spot albastru la 366 nm |
| | | Spot întunecat la 254 nm |

5 cm. Solvenţii folosiţi au fost reactivi comerciali, fără să li se efectueze o purificare prealabilă. Soluţiile aplicate au fost obţinute prin extracţie cu metanol, plăcile fiind developate prin tehnica ascendentă într-o cameră N nestaturată. Vizualizarea s-a făcut în ultraviolet, cu o lampă de tip Camag. Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

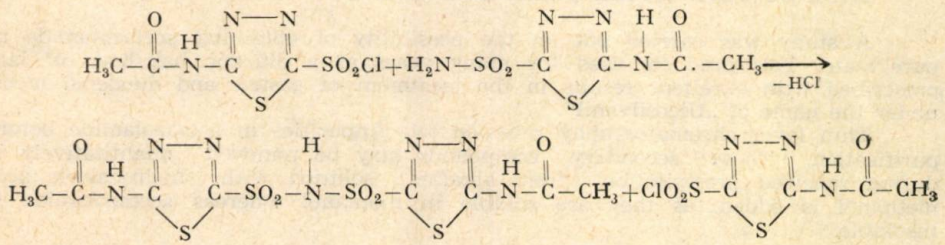
Se observă că, după prima developare alături de spotul acetazolamidei, care migrează aproape de front și care se evidențiază prin stingerea fluorescenței la 254 nm, mai apare un spot, care de asemenea stinge fluorescența la 254 nm și care aparține acetiltiolului (2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-tiol), iar la 366 nm se evidențiază la start un spot puternic fluorescent, albastru. După cea de-a doua developare, cu izopropanol, la start rămîne un spot fluorescent albastru, alături de care la un $R_f = 0{,}25$ apare un al doilea spot albastru la 366 nm și întunecat la 254 nm.

Întrucît aceste impurități nu apar nici în acetiltiol, nici în sulfoclorură (2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfoclorură), s-a căutat să se stabilească modul lor de formare. În acest sens s-au folosit plăci preparative (cu grosimea stratului de 1 mm), pentru a izola o cantitate suficientă din aceste două substanțe (impurități). Condițiile de lucru au fost cele indicate anterior. După developare, spoturile celor două substanțe au fost răzuite cu un vîrf ascuțit, extrase cu metanol și filtrate. Celor două substanțe cristalizate li s-au luat punctele de topire și li s-au trasat spectrele IR. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II.

*Tabelul II*

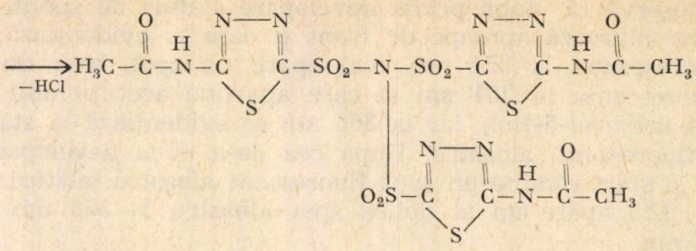
| Componentul | p.t. (°C) | Spectrul în IR |
|---|---|---|
| Acetazolamidă | 248 | 3 200 ; 3 300 $cm^{-1}$ |
| Impurități (1) | 318 | 3 300 $cm^{-1}$ |
| Impurități (2) | 270–275 | |

Comparînd spectrele în IR ale celor două substanțe cu spectrul IR al acetazolaminei se observă că, față de cele două benzi nete aparținînd grupării $-NH_2$ din acetazolamidă (de la 3 200 și 3 300 $cm^{-1}$), la substanța cu $R_f = 0$ (rămasă la start) apare o singură bandă (la 3 300 $cm^{-1}$), iar la cea cu $R_f = 0{,}25$ dispar ambele benzi. Aceste rezultate, cît și faptul că cele două substanțe au fost puse în evidență numai în produsul obținut în urma reacției de amidare, ne-au condus la concluzia că ele iau naștere în timpul ultimei reacții, în felul următor: după obținerea acetazolamidei, aceasta concură amoniacul în reacția cu sulfoclorura care se află în exces în mediul de reacție (reacție ce este favorizată și de pH ~ 12), formîndu-se doi compuși de următorul tip:



*(1)*

Prin reacția directă dintre acetazolamidă și sulfoclorură în mediu alcalin (pH ~ 12) s-au obținut de asemenea cei doi compuși, care prezintă aceleași caracteristici ca și cei izolați din acetazolamidă (valo-



(2)

rile $R_f$, comportamentul în ultraviolet, punctele de topire, precum şi spectre în IR).

*În concluzie*, se poate afirma că, în timpul reacţiei de amidare în procesul de obţinere a acetazolamidei, există posibilitatea formării a doi compuşi secundari, prin reacţia dintre acetazolamidă şi sulfoclorură.

S-a observat, de asemenea, că aceşti compuşi secundari se pot îndepărta cantitativ, dacă în timpul recristalizării din soluţia alcalină cu acid clorhidric se adaugă metanol, întrucît aceşti ocmpuşi sînt solubili în metanol, în timp ce acetazolamida este insolubilă.

## BIBLIOGRAFIE


1. KIRKCHNER H. G. — Thin Layer Chromatography, Interscience Publ., New York, 1967.
2. TOUCHSTONE J. C. — Quantitative Thin Layer Chromatography, Ed. Wilery-Interscience, New York, 1973.
3. WHEALS B. B., JANE I. — *Analyst*, 1977, 102, 625.
4. GECGIL S. — *Eczacilik Bulteni*, 1965, 7, 100 ; *Chem. Abstr.* 64, 1966, 14 032 e.
5. THIELEMANN H., PAEPKE M. — *Z. Analyt. Chem.*, 1973, 266, 128.
6. WALLACE S. M., SHAH V. O., RIGGELMAN S. — *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 527, *Anal. Abstrt.*, 1977, 33, 5076.
7. KRACMAR J., VACEK J. — *Chem. Abstr.*, 1964, 61, 2491 e.
8. SĂRBU C., HEGEDUS ZS., MĂRUŢOIU V. — Lucrare trimisă spre brevetare.



Articol intrat în redacţie la 12.I.1980

Indicele de clasificare : 615.778.25


## SUMMARY


C. *Sârbu, T. Hodişan, S. Gocan, C. Liteanu* — ANALYSIS OF ACETAZOLAMIDE BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

A study was carried out on the possibility of obtaining acetazolamide in pure state. This products used for many years as a diuretic has been of late prescribed with excellent results in the treatment of gastric and duodenal ulcer, under the name of „Ulcosilvanil".

Thin layer chromatography revealed two impurities in acetazolamide before purification. These secondary compounds may be removed quantitatively if during renewed precipitation from alkaline solution with hydrochloric acid methanol is added, as they are soluble in methanol whereas acetazolamide is insoluble.

# O nouă metodă de determinare cantitativă a noraminofenazonei

P. Bârză, I. Predescu, A. Cerbu, I. Cerbu

Laboratorul de chimie fizică şi coloidală, Facultatea de farmacie, Bucureşti

REZUMAT

*Se descrie o metodă de determinare cantitativă a noraminofenazonei, bazată pe precipitarea substanţei cu clorură mercurică în axces, în mediu hidrometanolic şi titrarea excesului de reactiv cu complexonă III în prezenţa soluţiei P.A.N.*

*Metoda este simplă, destul de rapidă şi conduce la rezultate exacte şi reproductibile în cazul determinării din substanţa ca atare şi din soluţie injectabilă.*

*Aminophenozonum*

Noraminofenazona — 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-metil-aminometansulfonat de sodiu —, produs mult utilizat în terapeutică pentru acţiunile sale : analgezică, antitermică şi antispastică, manifestă din punct de vedere chimic o mare labilitate în soluţie apoasă, descompunîndu-se uşor la temperatura camerei, mai accentuat la lumină. Mecanismul de descompunere nu este pe deplin elucidat.

Literatura de specialitate cuprinde multe metode chimice şi fizicochimice de determinare cantitativă a noraminofenazonei, din care majoritatea sînt fie foarte laborioase, fie insuficient de reproductibile. Menţionăm cîteva dintre ele : metoda iodometrică directă, indicată în Farmacopeea Română ed. a IX-a ; metoda complexonometrică indirectă, instituită de Ciakîrova şi colab. (1), care implică transformarea noraminofenazonei în metilaminoantipirină şi precipitarea acesteia cu clorură mercurică ; metode bazate pe caracterul protofilic al substanţei (2, 3), pe caracterul reducător al acesteia (4, 6), sau pe diferite reacţii de culoare (7, 9).

În reacţia dintre noraminofenazonă şi iod, reacţie care stă la baza metodei iodometrice de determinare, volumul de iod folosit la titrare variază în funcţie de volumul de apă în care se dizolvă proba, de timpul scurs de la dizolvare pînă la efectuarea titrării, de pH etc. (10). Metoda complexometrică menţionată (1) conduce la rezultate exacte şi reproductibile, dar este foarte laborioasă, implicînd un mare număr de operaţiuni.

Din cele arătate mai sus rezultă că găsirea unor metode simple, rapide, exacte şi reproductibile de determinare a noraminofenazonei constituie încă o problemă de actualitate.

În lucrarea de faţă se prezintă o metodă de dozare, bazată pe reacţia de precipitare a noraminofenazonei cu clorura mercurică în exces şi titrarea excesului de reactiv cu complexonă III.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

*Reactivi necesari :* soluţie de clorură mercurică 0,05 m ; acetat de sodiu 30% ; soluţie de complexonă III 0,05 m ; soluţie P-A.N. 0,1% în metanol.

## MODUL DE LUCRU

Aproximativ 0,5 g noraminofenazonă, cîntărită la balanţa analitică, se aduce într-un vas de 200 ml cu 40 ml metanol. Se adaugă 50 ml soluţie de clorură mercurică şi se încălzeşte 15 minute la 65—70°C. Se răceşte soluţia sub curent de apă şi se filtrează într-un balon cotat de 100 ml, spălînd precipitatul şi completînd la semn cu metonol.

Se iau probe de cîte 20 ml din filtrat, se adaugă cîte 10 ml soluţie de acetat de sodiu şi 0,3 ml de soluţie P.A.N. şi se titrează, folosindu-se o microbiuretă, cu soluţie de complexonă, pînă la viraj de la violet, trecînd prin roşu, la portocaliu. Se notează cu $V_1$ numărul de ml soluţie de complexonă folosiţi la titrare.

Separat, se titrează o probă martor, ce conţine 10 ml soluţie de clorură mercurică, 10 ml metanol, 10 ml soluţie de acetat de sodiu şi 0,3 ml soluţie P.A.N. notînd cu V numărul de ml de soluţie de complexonă folosiţi.

Calculul concentraţiei de noraminofenazonă în probă se efectuează după formula :

$$C\% = \frac{(V - V_1)F \cdot 0{\cdot}0175685 \cdot 500}{m}$$

în care : F = factorul soluţiei de complexonă III 0,05 m ; m = cantitatea de noraminofenazonă cîntărită.

Pentru determinarea din soluţie injectabilă, se măsoară 1 ml de soluţie, se adaugă 40 ml metanol şi 50 ml soluţie de clorură mercurică şi se continuă operaţiunile după tehnica indicată mai sus.

## REZULTATE

Rezultatele obţinute într-o serie de determinări efectuate asupra substanţei ca atare şi din soluţie injectabilă sînt menţionate în tabelul I.

## DISCUŢII

Pentru determinarea din comprimate s-au obţinut rezultate mai mari — 83% în loc de 80,64% conţinut în substanţă activă — desigur datorită interferenţei excipienţilor.

*Tabelul I*

| Proba | n | X | $S_X$ | $tS_X$ | $X \pm tS_X$ |
|---|---|---|---|---|---|
| Substanţă pură | 10 | 100,05 | 0,116 | 0,262 | $100,05 \pm 0,262$ |
| Soluţie injectabilă 50% | 10 | 50,16 | 0,069 | 0,156 | $50,16 \pm 0,156$ |

Reacţia dintre noraminofenazonă şi clorura mercurică s-a efectuat în mediu hidrometanolic, întrucît în mediu apos se obţin rezultate de peste 100%, datorită hidrolizei parţiale a substanţei.

Încălzirea probelor la temperaturi de peste 80°C conduce la rezultate care depăşesc 100%, tot datorită hidrolizei noraminofenazonei.

Filtrarea şi titrarea probelor trebuie efectuate în primele 20—30 de minute, după răcire, întrucît după un repaus de 60—100 de minute se obţin de asemenea rezultate mai mari.

*În concluzie,* s-a instituit o metodă de determinare cantitativă a noraminofenazonei. Tehnica de lucru este simplă şi rapidă, iar rezultatele obţinute pentru determinările din substanţa ca atare şi din soluţie injectabilă sînt exacte şi reproductibile.

## BIBLIOGRAFIE


1. CIAKÎROVA P. — *Farm. Sofia,* 1971, *5,* 21, 22.
2. VALIM V., PASTOR T. — *Glas. Hem. Drus. Beograd,* 1964, *29,* 3—4, 131 ; *C.A. (N.Y.),* 1968, 17 360 c.
3. VILIM N. NICOLIC V. — *Glas. Hem. Drus. Beograd,* 1967, *32,* 8—10, 455, *C.A. (N.Y.),* 1969, *71,* 42 388 d.
4. PÎJCK J., CLAEYS A. — *H. Pharm. Belg.,* 1964, *19,* 7—8, 324 ; *C.A. (N.Y.),* 1965, *62,* 14 424 d.
5. LASZLO V. — *Acta pharm. hung.,* 1971, *41,* 21, 51.
6. ABDINA H., SOSBI A., MAGDI S., MORCOS G. — *J. pharm. sci.,* 1973, *62,* 11.
7. CHADAKOWSKI A. M., MASINIAK T. — *Acta Pol. pharm.,* 1967, *24,* 5, 511.
8. EL SAYED M.A.M., MOHAMED Y. A. — *Farmazie,* 1972, *27,* 12, 747, *C.A. (N.Y.),* 1978, 62 229 a.
9. DRYGENEC D., BALKOWKA J. — *Pharm. Pol.,* 1966, *22,* 10, 753.
10. SAVALEVA G. I., KUDÎMOV G. I., TUEVE M. N. — *Farm. Mosk.,* 1968, *2,* 17, 70.



Articol intrat în redacţie la 30.VI.1980

Indicele de clasificare : 615.783 Aminofenazon


## SUMMARY


*P. Bârză, I. Predescu, A. Cerbu, I. Cerbu* — NEW METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF NORAMINOPHENAZONE

The description is given of a new method for the quantitative determination of noraminophenazone, based upon precipitation of the substance in mercuric chloride in exces, in a hydromethanol medium, and titration of the reactant excess with complexon III in the presence of PAN solution.

The method is simple, fairly rapid and gives precise, reproducible results in case of determination of the substance as such or in injectable solution.

## РЕЗЮМЕ

*П. Бырзэ, И. Предеску, А. Чербу, И. Чербу* — НОВЫЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТ ВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОРАМИНОФЕНАЗОНА

В статье описывается метод количественного определения нораминофеназона, основанный на его осаждении при помощи избытка ртутного хлора в среде гидрометанлоа с последующим реактивным титрованием избытка комплексона III в присутствии раствора PAN.

Этот метод является простым, достаточно быстрым и дает точные результаты, воспроизводя при колич ественном определении препарат как таковой в впрыскиваемой форме.

---

## REFERAT

NOI INDICAŢII ALE β-ADRENOLITICELOR ÎN PATOLOGIA GENERALĂ, **G. Bouvenot, R. Bartolin, M. Escande, C. Delboy,** Thérapie, 1980, **35,** 1, 61—81

După trecerea în revistă a noilor indicaţii terapeutice ale medicamentelor β-adrenolitice, autorii se opresc la utilizarea lor în reumatologie, neurologie şi oftalmologie.

În afecţiunile reumatice, medicamentele se dovedesc utile îndeosebi în tratamentul algodistrofiilor membrelor, dar sînt active şi în unele forme de spasmofilie cu predominanţă simpatică.

În neurologie, β-blocantele adrenergice sînt eficiente în 60—80% din cazurile de migrene tratate, indiferent de formă sau tiologie. S-a mai stabilit că propranololul, dar şi alte substanţe din grupa respectivă, produc scăderea amplitudinii tremorului senil, dar nu-l influenţează pe cel din boala Parkinson sau din etilism.

În oftalmologie, s-au folosit β-adrenoliticele în tratamentul oral şi local al glaucomului cronic cu unghi deschis. Cel mai eficace a fost timololul, sub formă de colir.

*Elena Cristea*

---

# Separarea electroforetică a cadmiului și dozarea lui cu ajutorul ditizonei

Gh. Z. Vlad, I. Popa

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT — *Autorii propun electroforeza pe hîrtie pentru separarea cadmiului de unele elemente interferente în dozarea spectrofotometrică, folosind ca reactiv ditizona.*

*Cadmium*
*Electroforeză*

Alături de mercur și plumb, ca elemente neesențiale pentru organismul uman, figurează și cadmiul. Un pericol îl prezintă faptul că acest element se acumulează în timp și este capabil — în afara efectului său tiolpriv — să intervină în metabolismul calciului, antrenînd o fragilitate crescută a sistemului osos (boala itaiitai) ; influențează de asemenea aparatul renal și cel reproducător.

La om, cadmiul provine din mai multe lanțuri alimentare, dintre care amintim (4, 7, 11) :

1. Apă sau sol -----> cereale, plante -----> om.
2. Apă -----> Chlorella -----> dafnii -----> pești -----> om.
3. Sol -----> iarbă, furaje -----> erbivore -----> om.

În condiții industriale, apare ca noxă fumul de cadmiu.

Din cele menționate rezultă importanța toxicologică a cadmiului și necesitatea identificării și dozării lui din diverse produse.

Lucrarea de față se referă la separarea cadmiului de unele elemente interferente și la modul cum poate fi dozat spectrofotometric cu ajutorul ditizonei (difeniltiocarbazonă). S-a urmărit în același timp posibilitatea înlocuirii unor tehnici pentru îndepărtarea plumbului (8).

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

Separarea cadmiului pe cale electroforetică pe hîrtie se realizează în condiții bune cu ajutorul unei soluții de 3—5% de clorură de sodiu cu electrolit și cu redresor de curent continuu de 320 V și 60 mA ; se obține o bună separare față de multe elemente care reacționează cu ditizona în mediu alcalin (tabelul I).

În experimentări s-au folosit soluții standard de 0,1 g% din fiecare element supus analizei. Pe unul din culoarele hîrtiei se aplică soluția-etalon de cadmiu (0,1950 g Cd $Cl_2.2H_2O$ la 100 ml apă bidistilată, din

*Tabelul I*

**Migrarea cadmiului în funcție de natura electrolitului (exprimarea în mm)**

| Cation | NaCl 5% | HCl 0,1 n | $H_2SO_4$ 0,1 | H.COOH 3 n | Tampon acid acetic-acetat pH—3,68 | Tampon glicocol—HCl pH 2,92 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cd | 46 | 49 | 80 | 116 | 75 | 76 |
| Zn | 50 | 88 | 98 | 126 | 102 | 107 |
| Pb | 68 | 59 | 81 | 115 | 85 | 90 |
| Co | 63 | 60 | 84 | 125 | 97 | 114 |
| Mg | 75 | 64 | 85 | 129 | 129 | 116 |
| Mn | 64 | 78 | 83 | 124 | 101 | 108 |
| Cu | 65 | — | 84 | 105 | 66 | 79 |
| Hg | 20 | — | — | — | — | — |

care 1 ml = 1 mg $Cd^{2+}$ ; prin diluare 1/10 se obține soluția de lucru, 1 ml = 0,1 mg $Cd^{2+}$), iar pe celelalte culoare ionii care pot interfera.

După migrare (90 minute) și uscarea hîrtiei, culoarul martorului se decupează și se pulverizează cu soluție alcoolică de 0,5% 1,8-hidroxichinolină (oxină) ; la examinarea în lumina UV (366 nm) apare fluorescența galbenă a spotului de oxinat de cadmiu (3). Singurul element care interferă — dintre cele experimentate — este zincul (vezi tabelul I).

Se poate opera și cu electroliți cu caracter acid, însă pentru apariția fluorescenței se impune menținerea în prealabil a electroforegramei în atmosferă de amoniac, apoi pulverizarea cu soluția de oxină.

În afara cadmiului și zincului, mai dau spoturi fluorescente galbene magneziul și manganul, iar cuprul și cobaltul colorații negre-violete ; vizualizarea mercurului și a plumbului s-a efectuat cu soluție 0,05% de ditizonă.

Din spotul electroforetic corespunzător martorului și netratat cu soluția de oxină, cadmiul poate fi determinat cantitativ cu o soluție de ditizonă (4 mg%) în tetraclormetan și care fusese în prealabil purificată pentru înlăturarea produșilor de oxidare (1, 2). Pentru utilizare, o parte alicotă din soluția mamă se diluează cu 3—4 volume de tetraclormetan pur.

În vederea stabilirii curbei de etalonare a ditizonatului de cadmiu, într-o serie de pîlnii de separație (70 ml) și cu tija scurtă, se aduc volume cunoscute din soluția standard (5—25 μg) și se completează volumul la 5 ml cu apă bidistilată, după care se adaugă un volum egal de hidroxid de sodiu 10% și 2 ml soluție de Sare Seignette 10%. Extracția se efectuează cu soluția de ditizonă, pînă cînd nu se mai accentuează coloratia roșie. Excesul de ditizonă rămîne în stratul apos alcalin, alături de anionul zincat. Extracția se mai repetă o dată, iar extractele reunite sînt spălate de două ori cu soluție 2% de hidroxid de sodiu, pentru îndepărtarea excesului de reactiv și apoi cu apă bidistilată. Faza organică se trece într-un balon cotat de 25 ml prin intermediul unei pîlnii mici, prevăzută cu dop de vată și sulfat de sodiu anhidru. Se completează volumul soluției la 25 ml cu tetraclormetan. Citirea extinc-

ției are loc la 520 nm (1) în cuva de 1 cm (spectrofotocolorimetrul Spekol).

Redăm în figura 1 curba de etalonare, din care se observă respectarea legii Lamber-Beer pentru domeniul de 0—25 µg $Cd^{2+}$.

Spotul de cadmiu, decupat și mărunțit, este extras cu 5 ml apă bidistilată într-o pîlnie de separație, după care se aplică procedeul descris pentru determinarea cantitativă. Deoarece și hîrtia utilizată conține urme ale unor elemente care pot reacționa cu ditizona, se va prelucra în aceleași condiții o suprafață din electroforegramă echivalentă cu cea a spotului analizat. Colorația slabă obținută se citește în aceleași condiții și se scade extincția acesteia din cea citită pentru proba analizată.

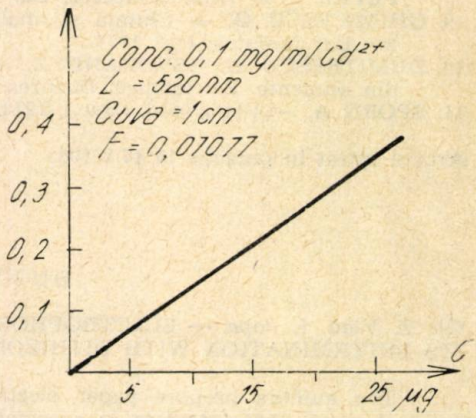



*Fig. 1.* — Curba de etalonare a ditizonatului de cadmiu.

În cazul analizei apelor, se va proceda la o concentrare a acestora, uneori necesitînd și mineralizarea materiilor organice prezente, după care se aplică tehnica de separare (8).

Materialele organice vor suferi în prealabil o mineralizare acidă, folosindu-se metoda sulfonitro-perclorică sau altă tehnică adecvată pentru produsul de analizat (9, 10). După alcalinizarea lichidului la pH 11—12 cu hidroxid de sodiu, se procedează la extracția cadmiului cu ditizonă, după modul operatoriu descris mai înainte. În cazul aplicării electroforezei, soluția conținînd ditizonatul de cadmiu este evaporată, mineralizată cu puțin acid azotic, reziduul se dizolvă în 0,2 ml apă bidistilată și se aplică pe electroforegramă. După migrare, spotul se prelucrează după modul operatoriu descris.

## CONCLUZII

Din cuprinsul lucrării se pot desprinde următoarele :

1. Ionul de cadmiu poate fi separat electroforetic de unele elemente interferente, în vederea aplicării determinării cantitative cu ditizonă.

Clorura de sodiu (3—5%) s-a dovedit a fi un electrolit adecvat pentru migrarea și separarea cadmiului, deși soluțiile acide par mai avantajoase în privința distanței de migrare.

Cel mai bun reactiv pentru localizarea cadmiului este 1,8-hidroxichinolina, cu care se obține o fluorescență galbenă în lumina UV (366 nm).

4. Singurul element care interferă este zincul, neconstituind însă un impediment pentru determinarea cantitativă cu ditizonă în mediu alcalin.

## BIBLIOGRAFIE

1. LANGE B. — Analyse colorimétrique, Ed. Dunod, Paris, 1947, p. 147.
2. CHARLOT G., BÉZIER D. — Méthodes modernes d'analyse quantitative minérale, Ed. Masson & Cie, Paris, 1945.

3. NĂSCUȚIU T. — Cromatografia pe hîrtie a substanțelor anorganice, Ed. Academiei R. P. Române, București, 1961, p. 163.
4. DELAGE C., OUDART N., GUICHARD C. — *Ann. Pharm. franç.*, 1976, *34*, 7—8, 315.
5. KAZANTZIS G. — *Nursing mirror*, 1973, *136*, 6, 12.
6. PELT J. M. — *Inform. pharm.*, 1977, 205.
7. PORIES W. J. — *Science News*, 1977, *111*, 38, 15.
8. IONESCU T. D., CONSTANTINESCU S., MOȚOC MARIA, MARCOCI G. V., PETRE I. — Analiza apelor, Ed. tehnică, București, 1968, p. 130.
9. GHIMICESCU G. — Chimia și analiza alimentelor, băuturilor și condimentelor, Ed. Junimea, Iași, 1977.
10. DUMITRESCU H., ISVORANU Z. — Analiza chimică a substanțelor străine din alimente, Ed. tehnică, București, 1965.
11. SPORN A. — *Viața med. (Buc.)*, 1970, *XVII*, 12, 569.

Articol intrat în redacție la 17.V.1980

Indicele de clasificare : 615.731.5:537.363

## SUMMARY

*Gh. Z. Vlad, I. Popa* — ELECTROPHORETIC SEPARATION OF CADMIUM AND ITS DETERMINATION WITH DITHIZONE

The authors propose paper electrophoresis for the separation of cadmium from elements that interfere in spectrophotometric measurements, using dithizone as reactant.

## РЕЗЮМЕ

*Г. З. Влад, И. Попа* — ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ КАДМИЯ И ЕГО КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИ ПОМОЩИ ДИТИЗОНА

Авторы предлагают электрофорез на бумаге для отделения кадмия от некоторых интерфернтных элементов при использовании питизона в качестве реактива.

# Siropul de pătlagină. Aspecte microbiologice

**Natalia Stavri, C. Radu,** Disciplina de microbiologie, Facultatea de farmacie, I.M.F., Iaşi ;
**Georgeta Grosu,** Oficiul farmaceutic Iaşi ;
**Erica Nimiţan,** Facultatea de biologie, Universitatea „Al. I. Cuza", Iaşi

Numeroase forme farmaceutice de uz oral suspensii, soluţii extractive apoase, unele siropuri etc. pot fi adesea contaminate cu diferite specii de bacterii şi micete (3, 7, 8). În special preparatele cu materii prime de natură vegetală pot conţine un număr foarte mare de microorganisme, sute de mii şi chiar milioane pe mililitru. Această contaminare masivă determină, pe de-o parte, alterarea preparatului, adesea prin fermentare, modificîndu-i complet formula sa chimică, iar pe de altă parte poate determina diferite infecţii bolnavilor cărora le este administrat. Astfel, consumul siropurilor vechi de peste 10 zile produce uneori, la copii, greţuri şi vărsături, datorită toxinelor microbiene (7).

De aceea pentru preparatele lichide de uz oral, care se încadrează în categoria medicamentelor „neobligatoriu sterile", se recomandă ca cifra microorganismelor să nu depăşească 10 000 şi chiar 1 000/ml, în absenţa florei patogene (4, 7, 8, 11).

Deoarece controlul microbiologic efectuat în laboratorul nostru prin sondaj a demonstrat o contaminare importantă cu microorganisme a siropului de pătlagină, s-a luat în studiu acest produs tipizat ; dar ceea ce ne-a determinat să cercetăm acest preparat a fost mai ales faptul că într-un număr al „Farmacovigilenţei" — Bucureşti, 1977 (10) — au fost semnalate 6 cazuri de reacţii adverse la copii, după administrarea siropului de pătlagină ; chiar la doze moderate (1—3 linguriţe pe zi) s-a semnalat, la copii între 4 şi 6 ani, tulburări ale sistemului nervos central, constînd în modificări de echilibru, somnolenţă, halucinaţii şi delir, care au persistat timp de 36—72 de ore.

În lucrarea de faţă s-a plecat de la supoziţia că fenomenele nervoase ar putea fi atribuite mai degrabă bacteriilor care contaminează masiv acest preparat şi principiilor elaborate de acestea, decît siropului de pătlagină propriu-zis.

S-a încercat să se izoleze şi să se identifice speciile contaminate din siropul de pătlagină, cu toate particularităţile lor.

## MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu un număr de 36 de probe de sirop de pătlagină din loturi diferite. Fiecare probă a fost însămînţată în volum de 1 ml pe următoarele medii de cultură : geloză simplă, geloză sînge, Drigalski şi Sabouraud.

Citirea rezultatelor a fost efectuată după 24 şi 48 de ore de termostare, la 37°C, pentru bacterii, şi după 48 de ore la 24°C, pentru micete, pentru care s-a făcut o citire suplimentară după alte 3 zile, de menţinere a plăcilor la temperatura camerei.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din toate probele, fără excepţie, s-a izolat un bacil gram-pozitiv, de 6—8 microni, sporulat, aerob, din genul *Bacillus*, în număr foarte mare (1—7 milioane/ml). În mod sporadic s-a izolat şi un bacil gram-negativ din genul *Proteus*.

Coloniile pe geloză a bacilului grampozitiv, care a constituit bacteria de contaminare dominantă, au prezentat un caracter polimorf, fiind în general mari, rugoase, turtite, crenelate, de tip „R".

Identificarea efectuată prin 17 teste biochimice specifice genului *Bacillus* (1) a demonstrat prezenţa aceleiaşi specii în toate loturile investigate. Bacteriile izolate au fost intens hemolitice, au prezentat testul lecitinazei pozitiv şi au hidrolizat rapid amidonul şi caseina, teste caracteristice speciei *Bacillus cereus* (5, 9) (tabelele I şi II).

*Tabelul I*

**Teste de identificare a bacilului C e r e u s izolat din siropul de pătlagină**

| Tipurile | Fermentarea zaharurilor | | | | | | Reacţia indolului | Reacţia roşului de metil | Reacţia Voges Proskauer | Reducerea nitraţilor | Reducerea laptelui turnesolat | Reducerea laptelui cu albastru de metilen | R. citrat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Glucoză | Manită | Maltoză | Arabinoză | Salicină | Xiloză | | | | | | | |
| 1 | + | − | + | − | ± | − | − | − | + | + | ± | + | + |
| 2 | + | − | + | − | ± | − | − | − | + | + | ± | + | + |
| 3 | + | − | + | − | ± | − | − | − | + | + | ± | + | + |

*Tabelul II*

| Tulpinile | Hidroliză | | | | | Fenilalanină | Hemoliză | Dezvoltare la | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Amidon | Caseină | Lecitină | Gelatină | Uree | | | NaCl | | Temperaturi | |
| | | | | | | | | 5 | 7 | 40°C | 56°C |
| 1 | + | + | + | + | + | − | + | + | − | + | − |
| 2 | + | + | + | + | + | − | + | + | − | + | − |
| 3 | + | + | + | + | + | − | + | + | − | + | − |

Înlocuirea tulpinilor izolate, la 15 şoareci — pe cale subcutanată, intraperitoneală şi instilaţii intranazale — a demonstrat lipsa de patogenitate a acestora.

Subliniem faptul că bacilul *cereus* face parte dintre bacteriile condiţionat patogene care determină la om toxiinfecţii alimentare severe, atunci cînd microbii se găsesc în cantitate mare în aliment. Stu-

diile de patogenitate efectuate pe bacilul *cereus* izolat din asemenea infecţii a demonstrat, în unele cazuri, somnolenţă la animalele de experienţă (2).

De asemenea, bacilul *cereus* se izolează frecvent din plante medicinale şi din numeroase forme farmaceutice, precum şi din amidon, pulbere de cacao (6) şi vanilie (2).

Siropul preparat industrial este contaminat intens cu bacilul *cereus*, prin frunzele de pătlagină, iar procesul tehnologic nu distruge sporii, care sînt deosebit de rezistenţi. Adaosul de 2,5 g% de benzoat de sodiu nu împiedică, în timp multiplicarea bacteriilor în preparat.

În aceste condiţii, fenomenele nervoase descrise la copii după administrare de sirop de pătlagină ar putea fi explicate prin eventualele toxine elaborate de bacteriile din sirop, sau produşii de degradare ai pătlaginei sub acţiunea bacteriilor, cu efect toxic asupra sistemului nervos.

Această afirmaţie este doar o supoziţie, o ipoteză, pe care ne propunem să o verificăm ulterior, în mod experimental.

## CONCLUZII

Deoarece siropul de pătlagină la diverse controale microbiologice, pe 36 de şarje diferite, a pus în evidenţă aceeaşi specie de *Bacillus (B. cereus)*, în număr foarte mare, ar trebui revizuit procesul tehnologic industrial, pentru a se preveni astfel de contaminări. Această atitudine ar fi justificată şi absolut necesară, deoarece siropul de pătlagină se administrează în special la copii, care pot prezenta fenomene secundare nedorite ale sistemului nervos şi digestiv ce trebuie evitate.

Pe de altă parte, numărul mare de microorganisme contaminate prejudiciază stabilitatea chimică a medicamentului, în detrimentul calităţii sale.

Articol intrat în redacţie la 18.II.1980

Indicele de clasificare : 615.722

## BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1974, p. 529—551.
2. BÎRZU A., GUŞIŢĂ C., CĂLĂŢEANU M., ONCIUC C., DINDĂ V. I. — Evolution médicale, Paris, 1968, XII, 5, 591—594.
3. BOTEANU ELENA — Practica farmaceutică, Bucureşti, 1973, *III*, 107—123.
4. BOTEANU ELENA — Practica farmaceutică, Bucureşti, 1973. *IV*, 68, 123—32.
5. BUTTIAUX R., BEERENS F., TACQUET A. — Manuel de Technique bacteriologique, Editions Médicales Flammarion, Paris, 1969, p. 495—503.
6. GABIS D. A. — *Appl. Microbiol.*, 1970, 20, 644—647.
7. STAVRI NATALIA — Microbiologie farmaceutică, vol. I. Litografia I.M.F. Iaşi, 1973, p. 257—273.
8. * * * — Raport commun du Comité de Laboratoires et Services Officiels de Contrôle de Medicaments et de l'Industrie F.I.P., aprilie 1972, *J. Mond. Pharm. (La Haye)*, 1972, *2*, 15, 88—100.
9. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
10. * * * — *Farmacovigilenţa*, Bucureşti, 1977.
11. * * * — Contamination of Pharmaceutical Products, Secretariat of The European Free Trade Association, Stockholm, 1973.

Articol intrat în redacţie la 18.II.1980

Indicele de clasificare : 615.722

# REFERAT

CÎTEVA NOȚIUNI GENERALE DESPRE ROLURILE ȘI MODUL DE ACȚIUNE ALE RECEPTORILOR, **C. Fossoul,** J. Pharm. Belg., 1980, 62, 35, 1, 41—50

Cunoașterea structurilor și a mecanismelor de acțiune ale receptorilor este indispensabilă pentru înțelegerea funcțiilor organismului și a farmacologiei moderne. Descoperirea receptorilor morfinei, a enkefalinelor și a β-endorfinelor a dus la cunoașterea fenomenului durerii. Unul dintre mecanisme este schimbarea configurației spațiale a proteinelor, dependentă de structura tridimensională. Pentru legarea substanțelor active, receptorul are două regiuni, unde apare un ansamblu de forțe. Receptorul are rolul de recunoaștere a semnalului și de transmitere a lui la celulă. Receptorii au specificitate și afinitate. Există mai mulți receptori: **a** și **d** ai catecolaminelor; A și E pentru estradiol. Dietilstilbestrolul are afinitate pentru receptorul E și nu se leagă de receptorul A. În acidoză, afinitatea receptorilor pentru insulină este diminuată.

Transimisia informației, a semnalului, se realizează prin AMPc și se insistă asupra acestui mecanism. Toți receptorii hormonilor steroizi sînt intracelulari, avînd situsul pe ADN.

Singuri, receptorii $H_1$ sînt antagonizați de antihistaminice. Receptorii $H_1$ și $H_2$ coexistă în sistemele cardiovascular, respiratoriu și digestiv și ei sînt membranari. Lizozomul pare să joace un rol reglator.

Această cunoaștere a receptorilor furnizează o bază pentru sinteza medicamentelor.

*I. Popa*

# Studiu experimental privind reținerea sărurilor de mercur cu ajutorul schimbărilor de ioni

**Mariana Moisa-Vancu, I. Popa**

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

**REZUMAT** *Autorii preconizează folosirea unor schimbători de ioni pentru reținerea sărurilor de mercur. Saturarea coloanei este indicată prin schimbarea de culoare a iodurii cuproase (formare de iodură mercurică roșie).*

*Hydrargyrum*
*Schimb de ioni*

Dacă la stabilirea gradului de poluare (aer, apă) nu se întîmpină greutăți, în schimb problemele de depoluare, de reținere a unor toxice sînt destul de dificile și implică stabilirea unor tehnologii adecvate scopului urmărit.

În prezenta lucrare s-a studiat posibilitatea utilizării rășinilor schimbătoare de ioni, în vederea reținerii sărurilor de mercur din soluții.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru reținerea sărurilor de mercur din soluții am folosit diverși schimbători de ioni, iar dintre coloane am preferat pe cea recomandată de Newman (1) și folosită anterior de unul din noi pentru reținerea fluorurilor solubile (2).

Deoarece fiecare rășină schimbătoare de ioni are unele caracteristici (mVal/g) de reținere și pentru a se cunoaște momentul saturării coloanei, am introdus la baza coloanei un strat de 4—5 mm de iodură cuproasă ; saturarea este indicată prin apariția în zona respectivă a unei colorații roșii, ceea ce denotă formarea iodurii mercurice. Umplerea coloanelor s-a făcut după indicațiile clasice (3, 4), rășinile fiind sub forma de —H sau —Na, sau —Cl.

Experimentările s-au efectuat cu soluții de clorură mercurică 0,5% și azotat mercuric 0,5%. Pentru reținerea mercurului din forma de clorură s-au folosit cationiții menționați în tabelul I.

Cantitatea de sare de mercur este cunoscută după numărul de mililitri de soluție trecuți prin coloană.

Operînd în paralel cu coloane care conţin şi spirale de cupru, eficienţa reţinerii este mai mare. Slaba reţinere a cationiţilor face dovada în plus că ionul mercuric poate forma complecşi cloromercurici de tipul

*Tabelul I*

**Cationiţi folosiţi în reţinerea clorurii mercurice**

| Tipul de cationit | Debitul coloanei (picături/minut) | Înălţimea coloanei diametrul 2 cm | Cantitatea reţinută (în g) |
|---|---|---|---|
| SBS—1 (U.R.S.S.) | 19 | 16 | 0,050 |
| Wofatit | 20 | 16,5 | 0,040 |
| Katex S (R. S. Cehoslovacă) | 19 | 17 | 0,025 |
| Lewatit KSN (R. F. Germaniei) | 9 | 15 | 0,025 |
| Amberlite IRC—50 (S.U.A.) | 17 | 17 | 0,015 |
| Varico SK (R. P. Ungară) | 17 | 17 | 0,015 |
| CSA, CCI (R. S. România) | 16 | 16 | 0,002 |

$Me^{I}_{2}(HgCl_4)$ cu comportare de anion (5, 6), ceea ce a impus folosirea coloanelor cu anioniţi. Rezultatele obţinute sînt cuprinse în tabelul II şi ele confirmă afirmaţia de mai sus.

*Tabelul II*

**Anioniţi folosiţi la reţinerea clorurii mercurice**

| Tipul de anionit | Debitul coloanei (picături/minut) | Înălţimea coloanei (în cm) | Cantitatea reţinută (în g) |
|---|---|---|---|
| Mikion PA (R. P. Ungară) | 20 | 16 | 1,80 |
| Dowex 2 X (S.U.A.) | 22 | 16 | 2,10 |
| Allasion AN—2 | 40 | 15 | 1,50 |
| Amberlite IR—45 | 20 | 15 | 0,75 |

*Tabelul III*

**Alte tipuri de răşini folosite pentru reţinerea clorurii mercurice**

| Tipul de răşini | Debitul coloanei (picături/minut) | Înălţimea coloanei (în cm) | Cantitatea reţinută (în g) |
|---|---|---|---|
| Anex S 8 D | 19 | 17,5 | 2,90 |
| Anex S 6 TM | 32 | 18 | 2,00 |
| E.D.E.—10 P | 22 | 15 | 0,75 |

Puterea de reţinere este mai accentuată dacă în coloană se introduc sîrme de cupru (electrice, de 10 cm) ; de exemplu, Mikion PA, la un debit de 6—7 picături şi coloană de 15 cm, reţinerea atinge 2,75 g de clorură mercurică.

S-a operat şi cu unele răşini ale căror caracteristici nu le-am găsit menţionate în literatura consultată, rezultatele obţinute fiind cuprinse în tabelul III.

Rășinile schimbătoare de ioni menționate în tabelul III, pot fi folosite în practică pentru reținerea clorurii mercurice.

Experimentările efectuate cu celuloze carboxilice au manifestat o slabă putere de reținere (0,035—0,050 g), în funcție de tipul de celuloză.

În continuare s-a urmărit comportarea cationiților și a anioniților față de soluțiile de azotat mercuric (0,5%) rezultatele sînt cuprinse în tabelul IV.

*Tabelul IV*

**Cationiți și anioniți folosiți pentru reținerea azotatului mercuric**

| Tipul de rășină | Debitul coloanei (picături/minut) | Înălțimea coloanei (în cm) | Cantitatea reținută (în g) |
|---|---|---|---|
| *Cationit* | | | |
| Lewatit KSN | 23 | 15 | 0,50 |
| Varion KS | 20 | 15 | 0,25 |
| Wofatit P | 23 | 15 | 0,125 |
| Amberlite IRC—50 | 20 | 14,5 | 0,065 |
| *Anionit* | | | |
| Mikion PA | 10 | 15 | 0,50 |
| Allasion AN—2 | 12 | 15,5 | 0,45 |
| Dowex 2×4 | 30 | 15 | 0,30 |
| Amberlite IR—45 | 20 | 15 | 0,10 |

Din acest tabel se observă că atît cationiții, cît și anioniții pot reține mercurul sub forma de azotat mercuric, însă capacitatea de reținere a acestora nu este prea mare.

Indicatorul folosit — iodură cuproasă — nu este influențat de către o aciditate sau alcalinitate slabă, însă nu poate fi utilizat în cazul soluțiilor amoniacale.

## CONCLUZII

Din cuprinsul lucrării se desprind următoarele :

1. Rășinile schimbătoare de ioni pot fi utilizate pentru reținerea ionului mercuric din soluții. Pentru clorura mercurică este indicată rășina anionică, iar pentru azotatul mercuric pot fi folosite atît cationitul, cît și anionitul.

2. Iodura cuproasă reprezintă un bun indicator pentru cunoașterea saturării coloanelor, el nefiind influențat de o aciditate sau alcalinitate slabă ; nu poate fi folosit în cazul soluțiilor amoniacale.

3. Coloanele de schimbători de ioni prevăzute și cu sîrme de cupru au o eficiență de reținere mai mare.

4. Celulozele carboxilice au o putere de reținere mai mică pentru ionul mercuric.

## BIBLIOGRAFIE

1. MEWMAN A.C.D. — *Anal. chim. Acta*, 1958, *19*, 5, 471.
2. POPA I., VOICU A., BORȘ GH., IOANID N. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, *XVI*, 6, 335—338.

3. IONESCU T. D. — Schimbători de ioni, Ed. tehnică, București, 1961.
4. SABĂU CARMEN — Schimbul ionic, Ed. Academiei R. S. România, 1967, București.
5. MORAIT GH. — Chimie analitică calitativă, I.M.F. București, 1976.
6. NENIȚESCU C. D. — Chimie generală, Ed. didactică și pedagogică, București, 1972.

Articol intrat în redacție la 17.I.1980

Indicele de clasificare : 615.732.6

## SUMMARY

*Mariana Moisa-Vancu, I. Popa* — EXPERIMENTAL STUDY ON THE RETENTION OF MERCURY SALTS BY MEANS OF ION EXCHANGERS

Ion exchangers are recommended for the retention of mercury salts. Saturation of the column is indicated by the changed colour of cuprous iodide (formation of red mercury iodide).

# Determinarea alcoolilor metilic, etilic și izopropilic în sînge prin cromatografie în fază gazoasă

**Valeria Rădulescu, Ruxandra Drăgan**

ICECHIM — Centrul de chimie fizică, București.
Spitalul de urgență al municipiului București

REZUMAT

*În lucrare se prezintă o metodă gaz cromatografică de determinare a alcoolilor etilic, metilic și izopropilic prin injecție directă a probei de sînge în coloana cromatografică. Separarea s-a făcut pe o coloană de sticlă (l=200 cm ; d.i.=2 mm) umplută cu Chromosorb 101, 80—100 nesh. Pentru determinarea cantitativă s-a folosit metoda standardului intern (alcool n-propilic), iar detecția s-a făcut pe detector cu ionizare în flacără.*

*Alcooli*
*Cromatografie*

Determinarea calitativă și cantitativă a alcoolilor în sînge, în cazul unor intoxicații, reclamă o rezolvare rapidă.

Metodele gazcromatografice de determinare indirectă după izolarea alcoolilor prin distilare și extracție (1, 2), sau analiza spațiului de deasupra probei lichide (tehnica *head space)* (3—7) sînt consumatoare de timp și necesită un volum relativ mare de probă.

Determinarea gazcromatografică a alcoolilor în sînge prin injecția directă a probei în gazcromatograf oferă atît rapiditate, cît și posibilitatea dozării alcoolilor într-o cantitate mică de probă (8—11).

În această lucrare se prezintă o modalitate simplă și rapidă de determinare a alcoolilor metilic, etilic și izopropilic în sînge, prin injecția directă a probei de sînge în coloana cromatografică.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

### a) *Condițiile gazcromatografice*

— gazcromatograf Carlo Erba 2 300, echipat cu detector cu ionizare în flacără ;

— coloană de sticlă (l=200 cm ; d.i.=2 mm), umplută cu polimer poros Chromosorb 101, 80—100 mesh ; condiționarea coloanei s-a făcut 24 de ore la 225°C în curent de azot 20 ml/min. ; după condiționare coloana se golește pentru omogenizarea umpluturii și se reumple ; montarea coloanei se face pînă în pastila de injecție, lăsîndu-se goală pe o por-

ţiune de 5—6 cm, iar următoarea porţiune de aproximativ 5 cm se umple cu vată de sticlă silanizată ; se foloseşte vata de sticlă silanizată, pentru a reţine compuşii de descompunere ai sîngelui şi a preîntîmpina astfel impurificarea umpluturii coloanei ; vata de sticlă se schimbă după un număr de aproximativ 80 de injecţii ;

— temperatura coloanei : 130°C ;

— temperatura injectorului : 175°C ;

— debitele gazelor aer, hidrogen, azot (gaz purtători) : 300, 30 şi respectiv 50 ml/min.

b) *Păstrarea şi pregătirea probei de sînge în vederea analizei gazcromatografice*

Proba de sînge se recoltează pe heparină şi se păstrează la 3—5°C pînă în momentul analizei. Se ia 1 ml sînge, la care se adaugă 1 ml soluţie de standard intern de concentraţie cunoscută : alcool n-propilic 0,24% în apă distilată. Se injectează 0,5 µl din proba astfel pregătită în gazcromatograf.

c) *Determinarea cantitativă a alcoolilor în sînge*

Pentru determinarea cantitativă a alcoolilor în sînge s-a folosit metoda standardului intern, utilizînd ca standard intern alcool n-propilic.

În scopul calibrării cu standard intern, s-au preparat prin cîntărire următoarele soluţii :

— soluţia A, care conţine 1% alcool metilic, etilic şi izopropilic ;

— soluţia B, care conţine 1,2% alcool n-propilic (SI).

Din soluţiile A şi B, prin diluţie volumetrică, s-au preparat soluţii etalon de diferite concentraţii de alcooli : 0,01 ; 0,04 ; 0,08 ; 0,12 ; 0,16 ; 0,20 ; 0,24 ; 0,28% şi aceeaşi cantitate de standard intern : alcool n-propilic 0,12%. Soluţiile etalon se prepară în apă distilată.

Luîndu-se în consideraţie condiţiile gazcromatografice propuse, în lucrare se trasează curbele de calibrare. $S_{alcool}/S_{SI} = f$ (conc. alcool) pentru fiecare alcool ; metilic, etilic şi izopropilic. Din cromatograma probei de sînge se determină raportul $S_{alcool}/S_{SI}$ şi se citeşte, pe curbe de calibrare, ce concentraţie de alcool corespunde acestui raport. Ţinînd seama de diluţia probei de la 1 la 2 ml, prin adăugarea soluţiei de standard intern, se determină concentraţia de alcool în proba de sînge.

Pentru a putea aprecia metoda de determinare din punct de vedere al preciziei şi exactităţii, s-a adăugat unei probe de sînge lipsită de alcool, o cantitate de alcooli corespunzătoare unei concentraţii de 0,50% alcooli metilic, etilic şi izopropilic în sînge. Pe o astfel de probă s-au efectuat 5 determinări paralele.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

În cromatograma din figura 1 se prezintă separarea unui amestec de alcooli (0,50% şi apă distilată), iar în tabelul I se dau timpii de reţinere în secunde şi raportaţi la alcoolul etilic.

În figura 2 se prezintă cromatogramele unei probe de sînge lipsite de alcooli şi a unei probe cu conţinut cunoscut de alcooli (0,50% alcool etilic, metilic, izopropilic şi 0,12% standard intern).

Determinarea alcoolilor în condițiile gazcromatografice prezentate se efectuează în maximum 7 minute; aproximativ 5 minute sînt necesare analizei gazcromatografice și 1—2 minute pentru pregătirea probei.

Comparînd cromatogramele amestecului sintetic de alcooli în

*Tabelul I*

**Timpii de reținere a alcoolilor**

| Compusul | $t_R$ (sec.) | $t_R$ relativ |
|---|---|---|
| Alcool metilic | 59 | 0,54 |
| Alcool etilic | 110 | 1,00 |
| Alcool izopropilic | 130 | 1,18 |
| Alcool n-propilic | 261 | 2,37 |

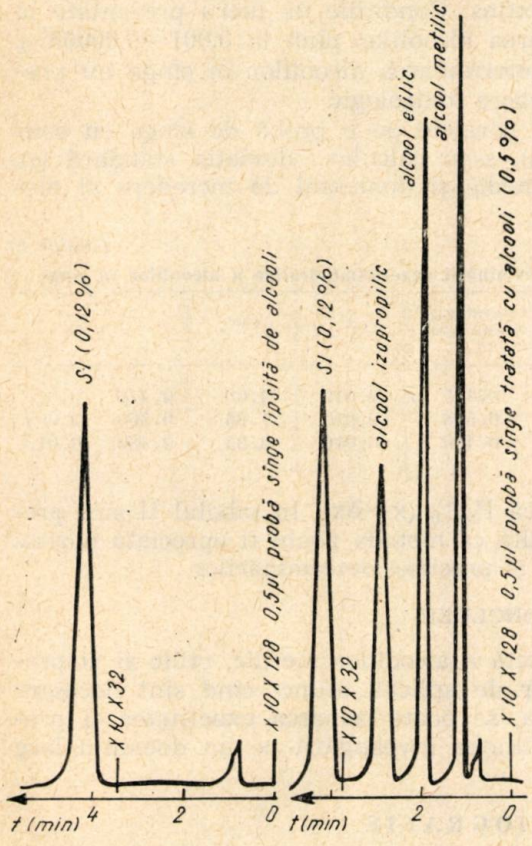



*Fig. 1.* — Cromatograma unui amestec sintetic de alcooli.

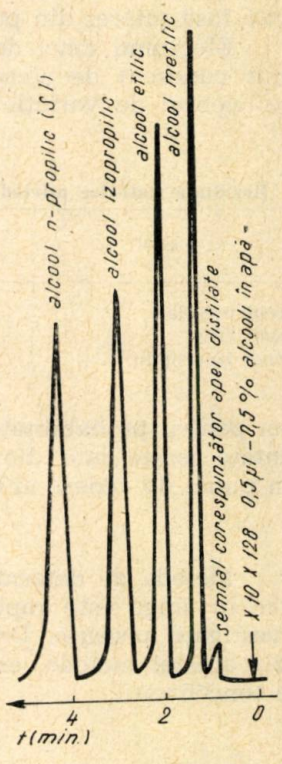



*Fig. 2.* — Cromatogramele unei probe de sînge, cu și fără alcool.

apă și a probei de sînge cu 0,50% alcooli, se constată o asemănare perfectă. Practic, semnalul cromatografic al sîngelui este identic cu cel al apei distilate. La aceasta contribuie, pe de-o parte, reținerea compușilor de descompunere ai sîngelui pe vata de sticlă din injector, iar pe de altă parte proprietatea polimerului poros Chromosorb 101 de a permite numai eluția de pe coloană a compușilor polari.

Eficacitatea coloanei a rămas neschimbată după un număr de peste 75 de injecții. La aceasta contribuie și cantitatea mică de probă injectată. Schimbarea dopului de vată de sticlă trebuie făcută după minimum 75—80 injecții a 0,5 µl probă de sînge. Deoarece în timpul lu-

crului are loc aglomerarea umpluturii coloanei, după aproximativ 80 de injecţii se recomandă şi golirea coloanei, omogenizarea umpluturii şi reumplerea coloanei.

Pentru alcoolul etilic, concentraţia minimă în sînge la care poate deveni toxic este de 0,10% (12). Ţinînd seama de calibrarea de domeniul de concentraţii 0,01—0,28% şi de diluţia probei de sînge cu soluţia de standard intern, se poate acoperi un domeniu de concentraţii între 0,02 şi 0,56% alcool în sînge.

Dacă interesul o cere, domeniul de concentraţie pe care se studiază alcoolii în sînge poate fi extins. Condiţiile de lucru prezentate în această lucrare permit determinarea alcoolilor pînă la 0,001—0,00005%. La acest nivel de concentraţie, determinarea alcoolilor în sînge nu prezintă însă interes din punct de vedere toxicologic.

Efectuînd cinci determinări paralele pe o probă de sînge cu conţinut cunoscut de alcooli (0,50%), s-au calculat : deviaţia standard (s), coeficientul de variaţie (CV%), media şi domeniul de încredere al me-

*Tabelul I7*

**Rezultate statistice privind precizia determinării gazcromatografice a alcoolilor în sînge**

| Compusul | Concentraţia reală (%) | Concentraţia experimentală (%) | S | CV% | $\bar{x} + \Delta\bar{x}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Alcool metilic | 0,50 | 0,475 | 0,019 | 4,00 | 0,476 | 0,015 |
| Alcool etilic | 0,50 | 0,508 | 0,010 | 1,96 | 0,508 | 0,008 |
| Alcool izopropilic | 0,50 | 0,480 | 0,016 | 3,33 | 0,480 | 0,013 |

diei pentru probabilitatea statistică $P_{95}$% $(\bar{x}+\Delta\bar{x})$. În tabelul II sînt prezentate aceste date, din care rezultă că metoda poate fi apreciată pozitiv din punct de vedere al exactităţii şi preciziei determinărilor.

## CONCLUZII

Metoda de determinare directă a alcoolilor metilic, etilic şi izopropilic în sînge este rapidă şi uşor de aplicat, atunci cînd sînt necesare investigaţii urgente. De asemenea, se poate remarca exactitatea şi precizia acestei metode, ca şi posibilitatea investigării pe un domeniu larg de concentraţii.

## BIBLIOGRAFIE


1. McCORD M. M., GADSDEN R. H. — *J. Chromat.*, 1964, 1, 38.
2. JAIN M. C., GRAVEY R. H. — *J. Chromat. Sci.*, 1972, 10, 263.
3. BASSETTE R., OZERIS S., WHITNAH C. H. — *Ann. Chem.*, 1962, 34, 1 540.
4. BROWN G. A., NEYLAN D., REYNOLDS W. J., SMALLDON K. W. — *Ann. Chim. Acta*, 1973, 66, 271.
5. SMALLDON W. K., BROWN G. A. — *Anal. Chim. Acta*, 1973, 66, 285.
6. WILKINSON P. K., WAGNER Y. G., SEDMAN A. J. — *Ann. Chem.*, 1955, 47, 9.
7. GAMBARO V., LODI F., MAROZZI E. — *Farmaco. Ed. prat.*, 1975, *30*, 5, 227.
8. JAIN M. C. — *Clin. Chem.*, 1971, 17, 82.
9. PEREZ V. Y., CICERO T. Y., BAHN B. A., — *Clin. Chem.*, 1971, 17, 307.
10. REID P. E., BROOKE D. E., PANG Y. C. — *J. Chromat.*, 1978, 166, 297.
11. STANISLAW S. — *Mikrochim. Acta*, 1978, 1, 513.
12. SOLON J., WATKINS J., MIKKELSEN L., PACKARD H. — *Technical Paper*, 50.



Articol intrat în redacţie la 6.III.1980

Indicele de clasificare : 547.47

# СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

**Оригинальные работы. Экспериментальные исследования**

Д. Оцеляну, Мария-Агнес Димитриу — *Синтез некоторых новых* N, N- — *дважды замещенных производных, тиомочевины возможно обладающих фармакодинамической активностью. Сообщение II* . . . . . 65

Ст. Тамашдан, Елена Кристя, Дениса Микеле—*Действие вытяжек из Robiniae flores, Chamamillae flores и из Strobulili lupuli на желудочную секрецию* 71

Ж. Р. Кхантрес, К. Саинс Виланеува, Е. Отеро, Ж. Аенлле, М. Ортега-Мата—*Interaction entre la lecitine из Myrtus communis et vesicules de phospholipides.* . . . . . 77

Дениса Михеле, В. Стэнеску, В. Михеле — *Определение влажности крахмала при помощи недеструктивного метода ядерного магнетического резонанса с применением импульсов по сравнению с клыассическими методами* . . 85

Жана Соаре, Иляна Кирицэ, В. Зоуа—*Производные 3,4,5-триэтоксибензойной кислоты. Сообщение II* . . . . . 93

М. Тэмаш, Лучия Греку, М. Рошка — *Исследования по вопросу трехтерпеновых сапонинов, содержащихся в Viola tricolor L.* . . . . . 99

К. Сырбу, С. Ходишан, С. Гокан, К. Литяну — *Анализ ацетазоламида при помощи тонкослойного хроматографического метода* . . . . . 105

П. Бырзэ, И. Предеску, А. Чербу, И. Чербу — *Новый метод количественного определения нораминофенозана* . . . . . 109

Г. З. Влад, И. Попа — *Электрофоретическое отделение кадмия и его количественное определение при помощи дитизона* . . . . . 113

Наталия Ставри, К. Раду, Джорджета Гросу, Эрика Нимицан — *Сироп подорожника. Микробиологические аспекты.* . . . . . 117

Марияна Мойса-Ванку, И. Попа — *Экспериментальные исследования по вопросу задержки ртутных солей при помощи назначения ионов* . . . . . 121

Валерия Рэдулеску, Руксандра Дрэган — *Хромолитическое, этилический и изопропиловый метод определения содержания в крови при помощи хроматографии с применением вазовой фавы* . . . . . 125

Рефераты

1982 MAR 1 1

# SUMAR

Pag.

## Lucrări originale. Cercetări experimentale

D. Oţeleanu, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor noi derivaţi N,N'-disubstituiţi ai tioureei, cu eventuală activitate farmacodinamică. Nota II.* 65

St. Tămădşan, Elena Cristea, Denisa Mihele — *Acţiunea asupra secreţiei gastrice a extractelor din Robiniae flores, Chamomillae flores şi Strobulii lupuli* . . . . . 71

J. R. Chantres, C. Sainz Villanueva, E. Otero-Aenlle, M. Ortega-Mata — *Interaction entre la lectine du Myrtus communis et vesicules de phospholipides* . . . . . 77

Denisa Mihele, V. Stănescu, V. Mihele — *Determinarea umidităţii la amidon prin metoda nedestructivă a rezonanţei magnetice nucleare în impulsuri, comparativ cu metodele clasice* . . . . . 85

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriţă, V. Zota — *Derivaţi ai acidului 3, 4, 5-trietoxibenzoic. Nota II.* . . . . . 93

M. Tămaş, Lucia Grecu, M. Roşca — *Cercetări asupra saponinelor triterpenice din Viola tricolor L.* . . . . . 99

C. Sârbu, T. Hodişan, S. Gocan C. Liteanu — *Analiza acetazolamidei prin cromatografia pe strat subţire* . . . . . 105

P. Bârză, I. Predescu, A. Cerbu, I. Cerbu — *O nouă metodă de determinare cantitativă a noraminofenazonei* . . . . . 109

Gh. Z. Vlad, I. Popa — *Separarea electroforetică a cadmiului şi dozarea lui cu ajutorul ditizonei* . . . . . 113

Natalia Stavri, C. Radu, Georgeta Grosu, Erica Nimiţan — *Siropul de pătlagină. Aspecte microbiologice* . . . . . 117

Mariana Moisa-Vancu, I. Popa — *Studiu experimental privind reţinerea sărurilor de mercur cu ajutorul administrărilor de ioni* . . . . 121

Valeria Rădulescu, Ruxandra Drăgan — *Determinarea alcoolilor metalic, etilic şi izopropilic în sînge prin cromatografie în fază gazoasă* . . 125

## Referate

„Taxele poştale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/58/1981"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 1982

44 500

Lei 6

66 E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERALVA

# Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil de redacție : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1981

# CONTENTS


Page

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko — *Investigations on the Treatment of Experimental Allergic Encephalomyelitis* . . . . . 193

A. Ionică, Maria Alexandru, Gh. Zuchi, Marilena Nedelcu — *Contributions to the Study of the Action on Plant cells of Some Compounds of the α-Aminoalkylphosphonic Monoester Series* . . . . . 197

Gh. Morait, V. Turculeț, Alexandra Neagu — *Contributions to the Study of New Methods for the Determination of 1-Ethyl-7-Methyl-1,4-Dihidro-4-Keto-1,8-Naphthyridine-3-Carboxylic Acid* . . . . . 205

C. Drăgulescu, Maria Jitaru, Iulia Havlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki — *Coordinating Compounds with a Potential Antitumoural Activity. V. Cobalt and Manganese. Complexes with Amino Acids* . . . . . 215

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Veronica Badea — *Indirect Method for the Spectrophotometric Determination of Mercury* . . . . . 219

Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, T. Stan, Elena Rudăreanu — *Contributions to the Study of Chlordelazin in Clinical Intoxications (Note I)* . . . . . 223

Lucia Murgu, M. Oiță, I. Dogaru — *New Pharmaceutical Forms of Aspirin. Experimental Pharmacodynamic Study* . . . . . 229

Gh. Suciu, Aurelia Rub-Saidac, Laurenția Ilea, Maria Şerban — *Investigations on Testing the Penetration Capacity of Certain Emulsifying Ointment Bases* . . . . . 239

Denisa Mihele, St. Tămăşdan — *The Determination of Humidity in Various Pharmaceutical Forms by Pulsating Nuclear Magnetic Resonance* . . 247

**Alphabetical Index of Subjects, Farmacia 1981**

**Alphabetic Index of Authors, Farmacia 1981**

**Reviews**

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

*Farmacia* REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXIX OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1981

# Cercetări privind tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.)

**D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko**

Facultatea de farmacie, Laboratorul de farmacodinamie, București

**REZUMAT** *Autorii experimentează pe animale eficacitatea unor substanțe, în tratamentul E.A.E.*

*Acetozolamidum*
*Inihibitori ai anhidrozei carbonic*
*Encefalomielită alergică*

Subiectul abordat se află în preocuparea lumii contemporane de specialitate, constituind una dintre problemele actuale importante ale neuropatologiei.

E.A.E. (encefalomielita alergică experimentală) este singurul model patologic reproductibil pe animalele de experiență, pentru afecțiunile umane demielinizante, inflamațiile de natură neinfecțioasă ale sistemului nervos, precum și pentru formele acute ale sclerozei în plăci (1, 13, 14).

Încercările de tratament al E.A.E. au fost numeroase, substanțele și procedeele utilizate fiind dintre cele mai variate (4, 7, 9, 16).

Actualmente încă nu se poate vorbi de o metodă de tratament cu eficacitate certă în E.A.E., metodă care să constituie o soluție pentru terapeutica bolilor demielinizante umane.

Din aceste considerente, ne-am propus să cercetăm eficacitatea în prevenirea sau suprimarea E.A.E., a următoarelor substanțe neexperimentate pînă în prezent în acest scop : acetazolamida (inhibitor specific al anhidrazei carbonice, cu acțiune deprimantă la nivelul SNC) și rongalita (substanță cu proprietăți reducătoare energice, utilizată ca antidot în intoxicații cu substanțe oxidante).

## METODĂ

### 1. *Inducerea E.A.E.* (5, 12)

E.A.E. a fost reprodusă la șobolani albi masculi de aproximativ 100 g. Ca antigen encefalitogen am folosit o suspensie de țesut nervos (creier și măduvă de șobolan) (1 g) asociat cu adjuvant Freund

complet (Difoo Laboratoires, Detroit, Michigan USA) (3 ml) în ser fiziologic (3 ml).

Şobolanii au fost inoculaţi i.p. cu o doză unică de 1 ml antigen encefalitogen (100 g greutate corporală).

2. *Urmărirea simptomelor şi letalităţii* (2, 5)

Am urmărit zilnic, timp de 2 săptămîni, la fiecare şobolan simptomele E.A.E., caracterizate prin următoarele tulburări neurologice :

| | Grad E.A.E. |
|---|---|
| — deficienţă de ordin senzorial şi motor la nivelul cozii . . . . . | 1 |
| — disfuncţia sfincterelor . . . . . | 2 |
| — deprimarea refluxului de redresare . . . . . | 3 |
| — paralizie posterioară . . . . . | 4 |

E.A.E. grad maxim = 10

Am notat timpul la care apar aceste simptone, precum şi timpul de supravieţuire şi letalitatea.

TRATAMENTUL

Am tratat zilnic, loturi de cîte 5 şobolani, cu următoarele substanţe şi doze :

— lotul nr. 1. — apă distilată ;
— lotul nr. 2 — acetazolamidă — 100 mg/kilocorp/oral ;
— lotul nr. 3 — rongalită — 10 mg/kilocorp i.p.

REZULTATE

Lotul martor a prezentat tulburări neurologice grave (inclusiv paralizia trenului posterior) încă din ziua a 5-a de la injectarea antigenului, gradul maxim de gravitate al E.A.E. înregistrat fiind 8,2 (media pe lot). Letalitatea maximă a fost de 80% în ziua a 6-a.

Acetazolamida a redus semnificativ gradul tulburărilor neurologice ale E.A.E. la maximum 1, faţă de gradul 8,2 la lotul martor (reducere 88%), iar letalitatea la 0%.

Rongalita a diminuat de asemenea semnificativ gradul de gravitate al E.A.E. la maxim 1,5 (reducere cu 82% faţă de lotul martor), iar letalitatea la 0%.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Şobolanii din toate loturile tratate au prezentat o simptomatologie redusă, cu un grad redus de tulburări neurologice. Nu s-a înregistrat letalitate.

Mecanismele de acţiune probabile (presupuse de noi în ipoteza de lucru) ar fi :

a) inhibiţia specifică a anhidrazei carbonice cerebrale (acetazolamida). Se ştie că histamina activează anhidraza carbonică (10). Enzima activată stimulează hidratarea bioxidului de carbon, ceea ce duce la creşterea ionilor de hidrogen şi, prin aceasta, la mărimea permeabilităţii membranelor, cu accentuarea fenomenelor inflamatorii. Efectul

*Tabelul 1*

**Gravitatea E.A.E. și letalitatea**

| Ziua de la inoculare | Grad mediu E.A.E. / Letalitate % | | |
|---|---|---|---|
| | Lot martor | Acetazolamidă | Rongalită |
| 1 | — | — | — |
| 2 | — | — | — |
| 3 | 1,2 / 0 | 0,4 / 0 | 0 / 0 |
| 4 | 5,8 / 20 | 0 / 0 | 1,2 / 0 |
| 5 | 8,25 / 60 | 0,2 / 0 | 1,5 / 0 |
| 6 | 8 / 80 | 0,2 / 0 | 0,75 / 0 |
| 7 | | 0,6 / 0 | 0,75 / 0 |
| 8 | | 0 / 0 | 0,5 / 0 |
| 9 | | 0,6 / 0 | 0,75 / 0 |
| 10 | | 1 / 0 | 0 / 0 |

este sinergic cu cel al histaminei ; posibil să fie chiar unul din mecanismele intime prin care histamina crește permeabilitatea membranelor. Ca ipoteză de lucru am utilizat acetazolamida, pentru a inhiba anhidraza carbonică și a întrerupe lanțul patogenic menționat mai sus. Rezultatele noastre confirmă justețea ipotezei ;

b) intervenția în procesele de oxidoreducere celulare cerebrale (rongalita).

Se cunoaște că în E.A.E. există un dezechilibru în activitatea enzimelor redox din SNC (5, 6, 15).

În concluzie, substanţele cercetate de noi în tratamentul E.A.E. la şobolan au avut eficacitate evidentă, intervenind direct în procesele metabolice ale celulei nervoase (3, 8, 11).

## BIBLIOGRAFIE


1. ALVORD E. C., MAGEE K. R., KIES M. W., GOODSTEIN N. P. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1959, *18*, 3, 442—446.
2. ALVORD E. C., KIES M. W. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1959, *18*, 3, 447.
3. ALVORD E. C. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, *122*, 245.
4. ALVORD E. C., SHAW C. M., KIES M. W. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 122, 333—345.
5. ANGHELESCU N. — Teză de doctorat. Fac. de medicină veterinară, Bucureşti, 1976, p. 10—80.
6. BENETATO G., GABRIELESCU E., PARTENIE L., BOROŞ I., BORDELEANU A. — *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1960, *5*, 9—27.
7. BOROŞ I., BORDELEANU A., GABRIELESCU E. — *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1966, *13*, 5, 409—421.
8. CAMPBELL R., GOOD R. A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1950, 63, 293—310.
9. CAMPBELL R. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 692.
10. DOBRESCU D. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1966, 160, 717
11. FESZT T. — Teză de doctorat, I.M.F., Tg. Mureş, 1970
12. MAROS T., LAZĂR I., KOVACS V. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1965, 10, 519—524
13. MISKOLCZY D., KELEMEN I., KESZT T., GYERGYAY F. — *Rev. roum. Neurol.*, 1960, *3*, 1, 115—123.
14. MISKOLCZY D., FESZT T., GYERGYAY F. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1964, *9*, 197—214
15. SARAGEA M., CLOPOTARU M., ROTARU N., NEGRU T., VLĂDUŢIU A. — *Arch. Union med. balk.*, 1967, *1*, 4—5, 417—426.
16. WUTHRICH R., RIEDER N. P., RITZEL G. — *Experientia*, Basel, 1963, 19, 621.



Articol intrat în redacţie la 8.X.1980

Indicele de clasificare : 615.778.25—06:616.832—002—056.3—092.9


## SUMMARY


*D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko* — INVESTIGATIONS ON THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

Experiments were carried out in animals on the efficiency of certain substances in the treatment of experimental allergic encephalomyelitis.


## РЕЗЮМЕ


*Д. Добреску, Аурелия Кристя, Элимане Эла Марико* — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕГРИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ

Авторы экспериментируют на животных эффективность некоторых веществ для лечения экспериментального аллергического энцефаломиелита.

# Contribuții la studiul acțiunii pe celula vegetală a unor compuși din seria monoesterilor α-aminoalchilfosfonici

**A. Ionică, Maria Alexandru, Gh. Zuchi, Marilena Nedelcu**

Laboratorul de botanică farmaceutică — Facultatea de farmacie, București

**REZUMAT** *S-a testat pe meristeme radiculare de* Triticum vulgare Vill *acțiunea unor compuși noi sintetizați din seria monesterilor acizilor α-aminoalchilofosfonici și s-au precizat efectele produse asupra alungirii radiculare și la nivelul filmului mitotic. Din datele obținute, rezultă că unii dintre acești compuși favorizează creșterea radiculară, intensitatea efectului fiind în funcție de concentrația folosită și de natura radicalului „R".*

*Plante*
*Phosphorus*

Studiul compușilor organici cu fosfor a luat o mare amploare odată cu descoperirea în organismele vii a acidului 2-aminoetilofosfonic (7, 9), mai recent a unor derivați n-metilați ai acestuia, cît și cu folosirea lor ca produși de degradare a fosfolipidelor și fosfoproteidelor.

Dintre aceștia mai importanți sînt acizii fosfonici și derivații lor, cunoscuți din literatură pentru acțiunea lor antifungică (5), antitumorală (11), anticolinesterazică (4, 6, 14) și alte efecte (1, 2, 3, 8).

Pornind de la aceste date, s-a studiat pe celula vegetală și pe organe vegetative de plante, acțiunea unor derivați din clasa esterilor acizilor α-aminoalchilfosfonici (15), care au fost testați farmacologic (4).

Totodată, prin cercetările cu caracter biologic asupra acestor compuși, ne-am propus să precizăm, atît natura și intensitatea modificărilor existente, cît și confirmarea unei corelații structură-activitate biologică, în cadrul acestei clase de substanțe.

În acest sens, s-a luat în studiu un număr de patru compuși noi, înscriși în tabelul I și denumiți convențional EAHBF, PAHBF, n-BAHBF și izo-BAHBF.

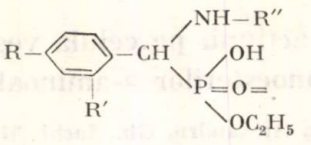
## MATERIAL ȘI TEHNICĂ DE LUCRU

Materialul biologic a constat din cariopse de grîu selecționate (*Triticum vulgare Vill.* var. Iulia). Germinarea semințelor a avut loc în condiții normale de laborator (11).

Metoda de testare fitobiologică folosită ne-a permis să studiem modificările morfologice şi citologice produse de fiecare substanţă în parte, comparativ cu o probă martor.

Compuşii testaţi de noi fiind solubili în apă am folosit pentru tratament soluţii apoase într-o gamă largă de concentraţii, cuprinse între $0{,}74.10^{-2}$M—$0{,}005.10^{-2}$M, pornind de la o soluţie de bază de 1/10 M.

*Tabelul 1*




| Nr. crt. | R | R′ | R″ | Denumirea |
|---|---|---|---|---|
| 1 | H | OH | $-C_2H_5$ | Esterul monoetilic al acidului α-etilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (EAHBF) |
| 2 | H | OH | $-C_3H_7$ | Esterul monoetilic al acidului α-propilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (PAHBF) |
| 3 | H | OH | n-$C_4H_9$ | Esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (n-BAHBF) |
| 4 | H | OH | izo-$C_4H_9$ | Esterul monoetilic al acidului α-izobutilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (izo-BAHBF) |

Tehnica de lucru a fost următoarea : într-o serie de cutii Petri de 10 cm ∅ am pipetat 15 ml soluţie de testat, în care am introdus apoi cîte 8 cariopse de grîu germinate.

Modificările morfologice survenite în urma tratamentului au fost studiate prin evaluarea creşterii în lungime a rădăcinilor embrionare de grîu. Pentru aceasta am folosit tehnica măsurătorilor lineare, apreciind creşterea rădăcinii principale pe parcursul a 120 de ore (13). Citirile au fost efectuate la intervale de 24 de ore, la toate probele tratate, inclusiv proba martor (M), în trei repetiţii, luîndu-se în final media aritmetică a valorilor obţinute.

Examenul microscopic s-a efectuat pe vîrfuri meristematice de grîu obţinute în urma secţionării rădăcinii principale la o distanţă de 5 mm de la vîrf, citirile efectuîndu-se la intervale de 3,6 şi 24 de ore, pe preparate microscopice obţinute prin tehnica de colorare rapidă cu orceină acetică (10, 11).

## REZULTATE

Rezultatele determinărilor de alungire sînt ilustrate în graficul din fig. 1 şi în fotografiile originale din fig. 2—4.

Din analiza graficului se remarcă la trei dintre compuşii testaţi (EAHBF, n-BAHBF şi Izo-BAHBF) o acţiune favorabilă asupra creşterii radiculare, efectul prezentat fiind în funcţie de structura chimică a compusului respectiv şi de concentraţiile folosite.

Dintre aceştia compusul EAHBF s-a dovedit a fi cel mai activ la concentraţii cuprinse între $0{,}207.10^{-2}$ M — $0{,}52.10^{-2}$ M, prezentînd valori ce depăşesc mult martorul (=65,9 mm, faţă de 99 mm, proba 1, fig. 2).

O acţiune similară prezintă şi compusul n-BAHBF, domeniul de stimulare fiind situat la concentraţii ceva mai mari, comparativ cu compusul EAHBF, şi anume $0{,}74.10^{-2}$ M — $0{,}052.10^{-2}$ M, atingînd un maximum la concentraţia de $0{,}48.10^{-2}$ M (fig. 3, proba 3 = 107,4 mm).

O stimulare mai moderată apare la compusul izo-BAHBF efectul cel mai puternic fiind observat la concentraţia de $0{,}12.10^{-2}$ M, în a cincea zi de măsurători (78 mm faţă de 65,9 mm).

La doze similare compusul PAHBF are acţiune de inhibare a alungirii radiculare (fig. 1 şi 4, probele 2, 4, 5), cu toate că la concentraţii mai mici, începînd cu $0{,}052.10^{-2}$ M, aspectul morfologic se apropie de cel al martorului (fig. 4, proba 6).

Se remarcă sub acţiunea acestui compus o încetinire a efectului de creştere chiar după primele 24 de ore, iar după 72 de ore curbele de creştere continuă să aibă acelaşi profil, întotdeauna valorile probelor tratate cu concentraţii mari de substanţă fiind scăzute şi numai cele corespunzătoare unor diluţii mai mari dezvoltîndu-se aproape normal.

## MODIFICĂRILE FILMULUI MITOTIC

Examenul microscopic al preparatelor obţinute din vîrfurile meristemtice de *Triticum vulgare*, tratate timp de 24 de ore cu diverse

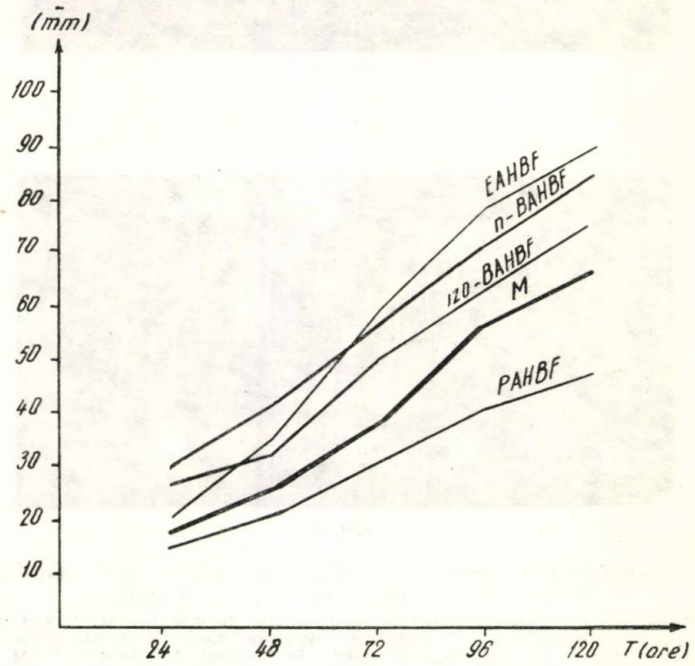



*Fig. 1.* — Alungirea rădăcinii embrionare de *Triticum vulgare Vill.* sub influenţa substanţelor experimentate, în soluţie de concentraţie $0.207.10^{-2}$M.

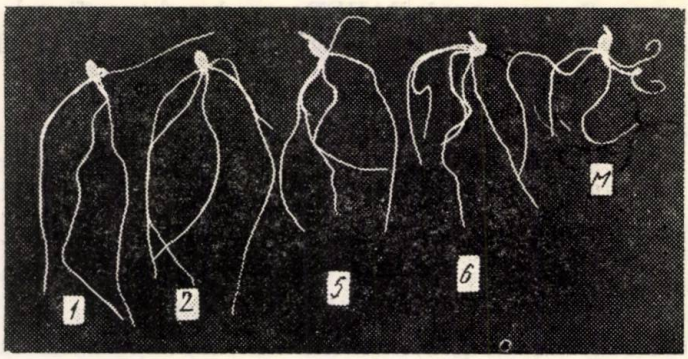



*Fig. 2*

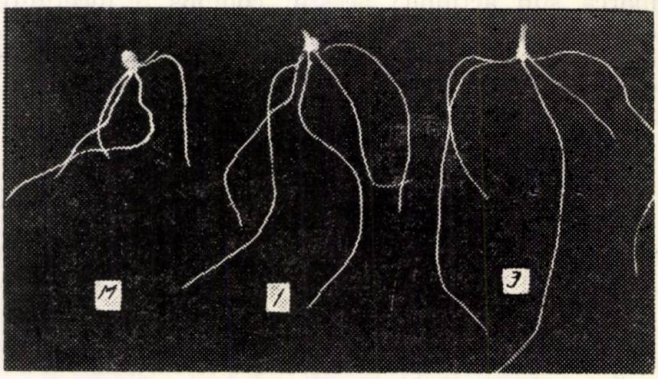



*Fig. 3*

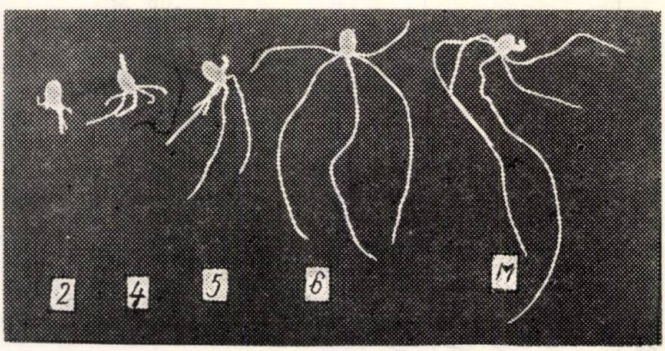



*Fig. 4*

*Fig. 2—4.* — Alungirea rădăcinilor de *Triticum vulgare Vill.* după tratarea cu diverse concentrații din compușii testați.

*Fig. 2.* — *1.* Tratat cu compusul EAHBF în concentrație de $0{,}207.10^{-2}$ M. *2.* Tratat $0{,}103.10^{-2}$ M. *5.* Tratat cu compusul $0{,}011.10^{-2}$ M. *6.* Tratat cu compusul $0{,}005.10^{-2}$ M. *M.* martor în apă distilată. *Fig. 3.* — *1.* Tratat cu compusul n-BAHBF în concentrație de $0{,}74.10^{-2}$ M. *3.* Tratat cu compusul n-BAHBF în concentrație de $0{,}48.10^{-2}$ M. *M.* martor în apă distilată. *Fig. 4.* — *2.* Tratat cu HAHBF în concentrație de $0{,}64.10^{-2}$ M. *4.* Tratat cu HAHBF în concentrație de $0{,}24.10^{-2}$ M. *5.* Tratat cu PAHBF în concentrație de $0{,}12.10^{-2}$ M. *6.* Tratat cu PAHBF în concentrație de $0{,}052.10^{-2}$ M. *M.* martor în apă distilată.

concentrații din substanțele testate, ne-a condus la următoarele aspecte mai caracteristice, atît în ceea ce privește frecvența mitozelor, cît și natura alterărilor cariologice produse.

Compușii EAHBF și n-BAHBF produc în principal o stimulare a diviziunilor, concretizată în indicele mitotic la valori superioare față de martor, această acțiune de excitare a cinezelor observîndu-se chiar după primele ore.

Frecvența mare a mitozelor ca efect citologic concordă cu efectul morfologic de alungire maximă a radicelelor. Acest efect este gradat în funcție de doză. Astfel, la concentrații cuprinse între $0{,}74.10^{-2}$ M — $0{,}024.10^{-2}$ M numărul de cineze este crescut în raport cu martorul, atingînd valoarea cea mai mare la concentrația de $0{,}48.10^{-2}$ M (o mitoză la 3—4 celule), unde și alungirea radiculară este maximă. Sub această limită (concentrația $0{,}024.10^{-2}$ M — $0{,}005.10^{-2}$ M) valoarea indicelui mitotic este mai scăzută, iar aspectul citologic al vîrfurilor radiculare se apropie mult de cel al martorului.

O stimulare ușoară a numărului de cineze se remarcă și în prezența compusului izo-BAHBF, în special la concentrații cuprinse între $0{,}72.10^{-2}$ M — $0{,}24.10^{-2}$ M.

În schimb, compusul PAHBF produce, aproape la toate concentrațiile experimentate, o scădere a indicelui mitotic, cît și apariția unor modificări cariologice reprezentate prin tropocineze (planșa I, fig. 9), în special în anafază și telofază, cromozomi retardanți, aglutinați (planșa I, fig. 10, 11) iar la concentrații mai mari de substanță apariția de evidente punți anafazice și telofazice (planșa I, fig. 12—14).

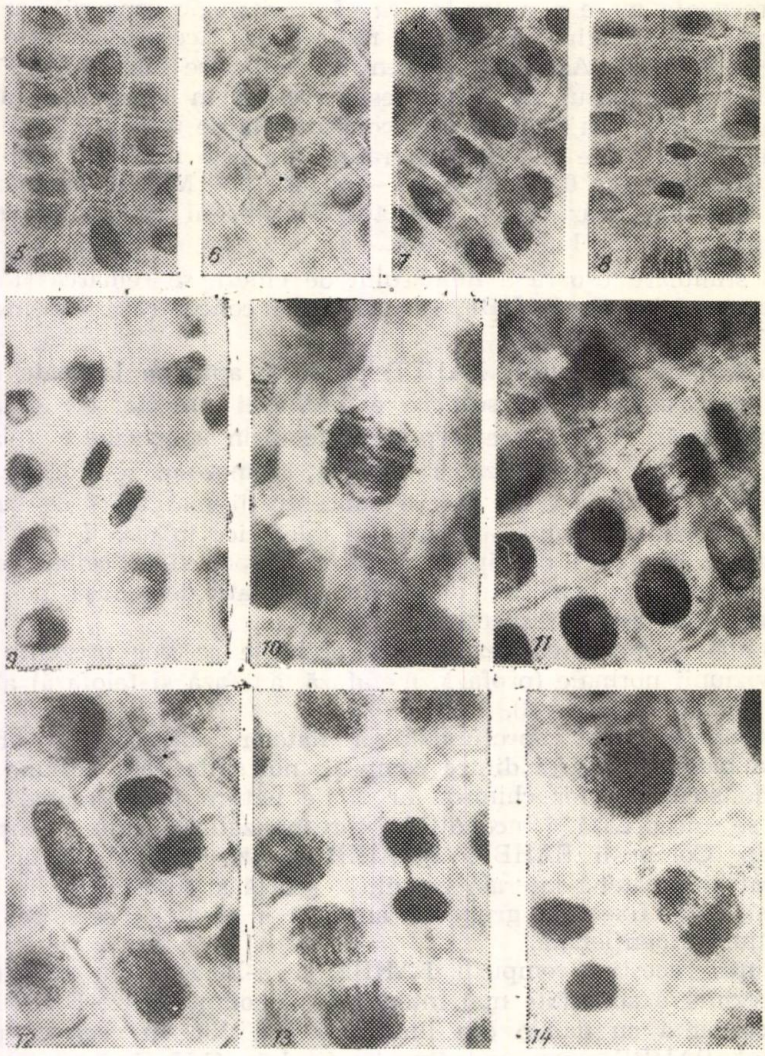
Aceste dereglări de tip cromatoclazic apar și la ceilalți compuși în concentrații mai mari, dar de o intensitate atît de redusă încît nu pot caracteriza substanțele respective.

Pentru compararea rezultatelor obținute se vor prezenta imaginile diviziunii normale (profază, metafază, anafază și telofază) ale martorului (planșa I, fig. 5—8).

O analiză mai aprofundată a datelor obținute ne arată că acțiunea biologică a trei dintre compușii noi sintetizați, acțiune dependentă de structura lor chimică, ar fi de natură fitohormonală, întrucît ei se încadrează în condițiile corespunzătoare unui compus din acest tip. Compușii EAHBF, n-BAHBF și izo-BAHBF au un nucleu nesaturat și o catenă laterală benzilică, scurtă și ramificată, cu radicali $-C_2H_5$ și $-C_4H_9$ fixați la gruparea aminică a acesteia, ceea ce le conferă acțiunea menționată.

Dintre aceștia, compușii EAHBF și n-BAHBF cu radicali normali prezintă o activitate mai intensă decît compusul izo-BAHBF, fiind în concordanță cu datele din literatură (12, 13). În ceea ce privește compusul PAHBF, care are fixat radicalul $-C_3H_7$ la gruparea aminică a catenei laterale se constată că această grupare declanșează modificări contrarii celor de mai sus, observîndu-se alterări ale filmului mitotic, care duc la o stagnare a diviziunilor.

Aceste dereglări, de diverse grade, afectează materialul cromatic (tip cromatoclazic), concretizîndu-se în apariția de cromozomi retardanți, aglutinați, punți anafazice și telofazice, contractarea de cromozomi, în general efecte ce merg de la mitodepresiune pînă la mitoinhibiție, în funcție de concentrație.




*Planşa I* — Microfotografii ale imaginilor mitotice din meristemele radiculare de *Triticum vulgare Vill.* netratate (martor) fig. 5—8 ; şi sub acţiunea unor compuşi din seria monoesterilor acizilor α-aminoalchilofosfonici (fig. 9—14), după 24 de ore ; OC IOR.F2×ob. imersie 100×

## CONCLUZII

1. S-a studiat acțiunea a patru compuși din seria monoesterilor acizilor α-aminoalchilfosfonici, folosindu-se ca test vegetal meristemele radiculare de *Triticum vulgare Vill.* și s-au prezentat efectele lor, atît asupra alungirii radiculare, cît și asupra desfășurării filmului mitotic dependent de concentrație și timpul de acțiune al fiecărei substanțe.

2. S-a constatat că trei dintre compușii studiați (EAHBF, n-BAHBF și izo-BAHBF) favorizează creșterea radiculară influențînd atît procesul auxesis, cît și meresis, ceea ce indică o acțiune de tip fitohormonal.

3. Efectul cel mai puternic este dat de compușii EAHBF și n-BAHBF, dozele cele mai eficace fiind $0{,}207.10^{-2}$ M, respectiv $0{,}48.10^{-2}$ M, compusul izo-BAHBF acționînd mai evident numai la concentrațiile de $0{,}74.10^{-2}$ M — $0{,}24.10^{-2}$ M.

Efectul citologic concordă cu cel morfologic, întrucît stimularea mitozelor se produce la aceleași concentrații, la care alungirea radiculară atinge un maxim.

4. În cazul compusului PAHBF s-a constatat o acțiune inhibitoare asupra creșterii în lungime și diviziunii mitotice, la majoritatea concentrațiilor experimentate ($0{,}74.10^{-2}$ M — $0{,}052.10^{-2}$ M), intensitatea efectelor fiind gradată în funcție de doză.

5. Modificările cariochinetice produse la nivelul filmului mitotic de acest compus sînt de tip cromatoclazic, alterarea materialului cromatic exprimîndu-se prin fragmentări și aglutinări de cromozomi în toate fazele, cromozomi retardanți, punți anafazice și telofazice.

6. Rezultatele cercetărilor noastre, corelate cu datele literaturii, deschid noi perspective pentru o valorificare viitoare a acestor compuși, atît în domeniul terapeuticii, ca antimitotice, cît și în agricultură, ca fitohormoni, herbicizi etc.

## BIBLIOGRAFIE


1. BERSWORTH F. C. — *Brev. Amer.* 6 707 528, 1957 ; CA. 1957, 51, 165 377.
2. CRANIADES P., RUMP F. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1952, 1 063.
3. CRANIADES P., RUMP F. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954, 719.
4. CRISTEA E., MURGU, L., CRISTEA A., ZUCHI GH. — *Farmacia* (Buc.), 1978, *XXV*, 4, 221.
5. FIRESTONE R. A. — Brev. R.F.G., 1 924 260, 1970 ; C.A. 1970, 72, 102 091.
6. FRÉEDMAN L. D., TAUBER H., DOAK G. O., MAGNESON M. J. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 1 379.
7. HORIGUCHI M., KANDATSU M. — *Nature (Lond.)*, 1959, 184, 901.
8. KENNETH M. C. J. — *Brev. amer.* 2 794 819, 1968 ; C.A. 1969, 70, 106 651.
9. KITTREDGE J., HUGHES R. R. — Biochemistry, 1967, 6, 289.
10. LA COUR L. — *Stain Technol.*, 1941, XVI, 169.
11. MINAKOVA S. M., CERNOV A. V. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1967, 30, 478.
12. RETEZANU M., OȚELEANU RODICA, BERECHET A. — *Soc. Bot. Fr. Mémoires*, 1970, 219.
13. RICHARD J. — La croissance des végetaux, Presses Universitaires de France, Paris, 1960, p. 85.
14. TAUBER H., PETIT E. L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 1 275.
15. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, 26, 12, 986.



Articol intrat în redacție la 25.II.1980.

Indicele de clasificare : 615.32:546.18

## SUMMARY

*A. Ionică, Maria Alexandru, Gh. Zuchi, Marilena Nedelcu* — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ACTION ON PLANT CELLS OF COMPOUNDS OF THE AMINOALKYLPHOSPHONIC MONOESTER SERIES

The action of some newly synthesized compounds of the aminoalkylphosphonic acid monoester series was tested on the radicular meristems of *Triticum vulgare Vill*, determining the effect produced on lengthening of the radices and on the mitotic film.

The results showed that some of these products favour radicular growth, the intensity of the effect depending upon the concentration used and nature of the „R" radix.

## РЕЗЮМЕ

*А. Ионикэ, Мария Александру, Г. Зуки, Марилена Неделку* — К ВОПРОСУ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОСТЕРО-АМИНОАЛКИЛФОСФОНОГОРЯДА

Авторы на корневых меристемах Triticum valgare тестировали действие некоторых новых синтезированных производных ряда моноэстеров-амино-алкилфосфоновых кислот, уточнив их действие на рост длины корней и на уровне митотического фильма. Из полученных данных следует, что некоторые из этих производных благоприятствуют выращиванию корней, интенсивности действия, находясь в зависимости от примененной концентрации и от природы радикала «Р».

# Contribuţii la stabilirea de noi metode de dozare a acidului 1-etil-7-metil-1,4-dihidro-4-ceto-1,8-naftiridin-3-carboxilic

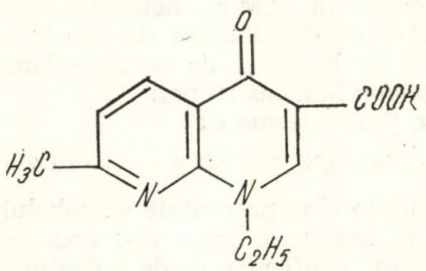
**Gh. Morait, V. Turculeţ, Alexandra Neagu**

Facultatea de farmacie, Bucureşti

**REZUMAT** *S-a efectuat un studiu fizico-chimic asupra reacţiilor de precipitare a acidului nalidixic cu reactivii: tetra-iodobismutat (III) de potasiu şi tetratiocianato cadmiat (II) de amoniu. Asupra precipitatelor obţinute s-au făcut determinări termice (derivatogramele), spectrale în I.R. şi analize chimice şi, pe baza rezultatelor obţinute, s-au atribuit formulele moleculare ale complecşilor obţinuţi, aceştia fiind complecşi prin asociere ionică. Utilizînd reacţiile de precipitare cu cei doi reactivi s-au instituit metode de dozare complexometrică a acidului nalidixic. S-au stabilit şi metode de dozare acido-bazică în solvenţi protofilici (D.M.F. şi D.M.S.O.) pentru titrarea funcţiei acide cu hidroxid de tetrametilamoniu în prezenţa albastrului de timol şi solvenţii protogenici (acid acetic anhidru) pentru titrarea funcţiei bazice a substanţei cu acid percloric în dioxan, în prezenţa cristal-violetului.*

*Acidum nalidixicum*

Acidul nalidixic (Negam, Netgram, Urisal), compus de sinteză, introdus în terapeutică în 1963, este un derivat de naftiridină, fiind din punct de vedere chimic acid 1-etil-7-metil-1,4-dihidro-4-ceto-1,8-naftiridin-3-carboxilic (formula 1).




El este un agent antimicrobian activ faţă de germenii gramnegativi (mai ales faţă de cei rezistenţi la alte medicamente), fiind indicat în special în tratamentul infecţiilor genito-urinare (cistite, pielite, pielonefrite, ca preventiv al infecţiilor pre- şi postoperatorii ginecologice, şi gastro-intestinale (cu *Salmonella, Shigella, Escherichia coli).*

Pentru determinarea sa cantitativă, literatura de specialitate citează un număr mai restrîns de metode (chimice [1,2], fizico-chimice [1,3-8] biologice [9-11]).

Farmacopeea Română, ediţia a IX-a prevede, pentru determinarea acidului nalidixic metoda acido-bazică, în mediu de D.M.F.

Dată fiind valoarea terapeutică şi numărul limitat de metodologii folosite pentru dozarea sa, ne-am propus să efectuăm un studiu analitic complex, din care să desprindem noi posibilităţi de dozare, atît pentru substanţa ca atare, cît şi din forme farmaceutice.

Ne-am oprit asupra caracterelor analitice determinate de structura sa moleculară. Astfel, prin gruparea —COOH posedă o funcţie acidă slabă, diminuată de prezenţa celor doi atomi de azot heterociclici, care conferă funcţia bazică ; acidul nalidixic este deci un amfolit. Vecinătatea grupării CO de gruparea COOH determină o capacitate de complexare cu diverşi cationi polivalenţi ; se formează diferite coloraţii. Alte caractere sînt determinate de nucleul naftiridinic.

## METODE DE DOZARE ACIDO-BAZICE

Acidul nalidixic fiind foarte greu solubil în apă şi avînd funcţii slabe de acid şi bază, dozarea sa nu se poate realiza acido-bazic, decît în solvenţi neapoşi.

Utilizînd acţiunea nivelatoare diferenţială a unor solvenţi, ne-am oprit asupra D.M.F., D.M.S.O. şi acidului acetic anhidru. În primii doi solvenţi protofilici se nivelează funcţia acidă şi se denivelează funcţia bazică, iar în ultimul se nivelează funcţia bazică, devenind titrabilă şi se denivelează funcţia acidă.

Ca agent de titrare am folosit pentru funcţia acidă hidroxidul de tetrametilamoniu în soluţie metanolică şi ca indicator albastru de timol (în D.M.F.), iar pentru dozarea funcţiei bazice acidul percloric în dioxan, în prezenţa cristal-violetului.

## TEHNICA DE DOZARE

Se cîntăresc la balanţa analitică probe de acid nalidixic de aproximativ 0,25 g, se dizolvă în D.M.F., neutralizat în prealabil, iar după adăugarea a 2—3 picături de albastru de timol, soluţie 2% în D.M.F. se titrează cu soluţie de hidroxid de tetrametilamoniu, pînă la virajul indicatorului de la galben la albastru net.

Calculul se face ţinînd seama că :

1 ml sol. $[(CH_3)_4N]^+HO^-$ 0,1 n ..... 0,0232 g Negram.

Rezultatele obţinute sînt prezentate în tabelul I, din care se vede că acestea sînt foarte apropiate între ele, ceea ce face ca metoda să fie reproductibilă, lucru confirmat şi de calculul statistic.

## TEHNICA DE DOZARE CA BAZĂ

Se cîntăresc la balanţa analitică probe de aproximativ 0,25 g acid nalidixic, care se dizolvă în 20 ml acid acetic anhidru, încălzind uşor. După răcirea soluţiei se adaugă 2—3 picături indicator cristal-violet în acid acetic anhidru şi se titrează cu soluţie de acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului.

*Tabelul 1*

| Nr. crt. | g substanță luate în lucru | ml sol. 0,1 n $[(CH_3)_4N]^+HO^-$ | Găsit la dozare | | Eroarea față de M |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | g | % | |
| 1 | 0,2527 | 10,88 | 0,2524 | 99,90 | 0,00 |
| 2 | 0,2477 | 10,66 | 0,2474 | 99,91 | +0,01 |
| 3 | 0,2515 | 10,82 | 0,2512 | 99,90 | 0,00 |
| 4 | 0,2526 | 10,87 | 0,2524 | 99,90 | 0,00 |
| 5 | 0,2550 | 10,98 | 0,9547 | 99,91 | +0,01 |
| 6 | 0,2516 | 10,83 | 0,2513 | 99,91 | +0,01 |
| 7 | 0,2502 | 10,77 | 0,2499 | 99,90 | 0,00 |
| 8 | 0,2552 | 10,98 | 0,2549 | 99,92 | +0,02 |
| 9 | 0,2475 | 10,65 | 0,2472 | 99,91 | +0,01 |
| 10 | 0,2525 | 10,87 | 0,2522 | 99,90 | 0,00 |

$S = 0{,}009$ ; $S_M = 0{,}003$ ; $M = 99{,}90$ ; $\alpha = 0{,}95$ ; $t_\alpha = 2{,}26$ $A = 99{,}90 \pm 0{,}007$

Calculul se face ținînd seama că :

1 ml sol. $HClO_4$ 0,1 n..... 0,0232 g Negram

Rezultatele obținute prin această metodă sînt prezentate în tabelul II.

*Tabelul II*

| Nr. crt. | g substanță luate în lucru | ml. sol. 0,1 n $HClO_4$ | Găsit la dozare | | Eroare față de M |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | g | % | |
| 1 | 0,2502 | 10,73 | 0,2489 | 99,52 | +0,03 |
| 2 | 0,2555 | 10,95 | 0,2541 | 99,46 | −0,03 |
| 3 | 0,2557 | 10,96 | 0,2543 | 99,47 | −0,02 |
| 4 | 0,2539 | 10,88 | 0,2525 | 99,45 | −0,04 |
| 5 | 0,2500 | 10,72 | 0,2488 | 99,54 | +0,05 |
| 6 | 0,2558 | 10,96 | 0,2544 | 99,47 | −0,02 |
| 7 | 0,2501 | 10,73 | 0,2490 | 99,55 | +0,06 |
| 8 | 0,2505 | 10,74 | 0,2492 | 99,48 | −0,01 |
| 9 | 0,2556 | 10,95 | 0,2542 | 99,46 | −0,03 |
| 10 | 0,2500 | 10,72 | 0,2488 | 99,54 | +0,05 |

$S = 0{,}04$ ; $S_M = 0{,}012$ ; $M = 99{,}49$ ; $\alpha = 0{,}95$ ; $t_\alpha = 2{,}26$ $A = 99{,}49 \pm 0{,}03$

## STUDIUL REACȚIILOR DE PRECIPITARE CU REACTIVI CU ANIONI COMPLECȘI

Prin atomii de azot din heterociclul naftiridinic, protonabili, acidul nalidixic prezintă capacitatea de a forma precipitate cu diferiți reactivi cu anioni complecși voluminoși. În cercetările noastre ne-am oprit asupra reactivilor :

$$K[BiI_4],\ (NH_4)_2\ [Cd(SCN)_4].$$

Pentru stabilirea compoziției acestor compuși și cunoașterea unor comportări a acestor precipitate în vederea utilizării în analiza cantitativă s-a întreprins un studiu termic, spectral și chimic asupra produșilor de reacție.

Pentru a avea posibilități de comparare a unor date s-au făcut determinări și asupra reactanților, în aceleași condiții cu ale produșilor de reacție.

## OBȚINEREA PRECIPITATELOR

0,2—0,3 g acid nalidixic se dizolvă în 2 ml amoniac concentrat, se adaugă 30 ml apă distilată și se precipită cu reactivul, adus în porțiuni mici, sub agitare continuă. Se agită puternic, se filtrează printr-un filtru cantitativ, se spală cu apă distilată și se usucă în exicator de vid. Asupra acestor precipitate s-au efectuat determinările fizico-chimice.

## ANALIZA TERMICĂ

S-a determinat comportarea termică a acidului nalidixic, înregistrîndu-se derivatograma (curba de termoliză, TG, derivata acesteia, DTG și curba termodiferențială, ATD) la un derivatograf F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey MOM Budapesta. S-a lucrat cu o probă de substanță de 0,1 g, pe un interval de temperatură de 900°C, folosindu-se creuzete de platină de dimensiuni mici, atmosfera din cuptor fiind aerul.

Din interpretarea celor trei curbe rezultă că masa substanței rămîne constantă pînă la 160°C, după care variază la început lent, pînă la 230°, și apoi puternic, pînă la 280°, cu efecte endoterme la 170° și 255° ; are loc o descompunere. Între 280°—540° se produce din nou o variație mai lentă cu efect exoterm (fig. 1).

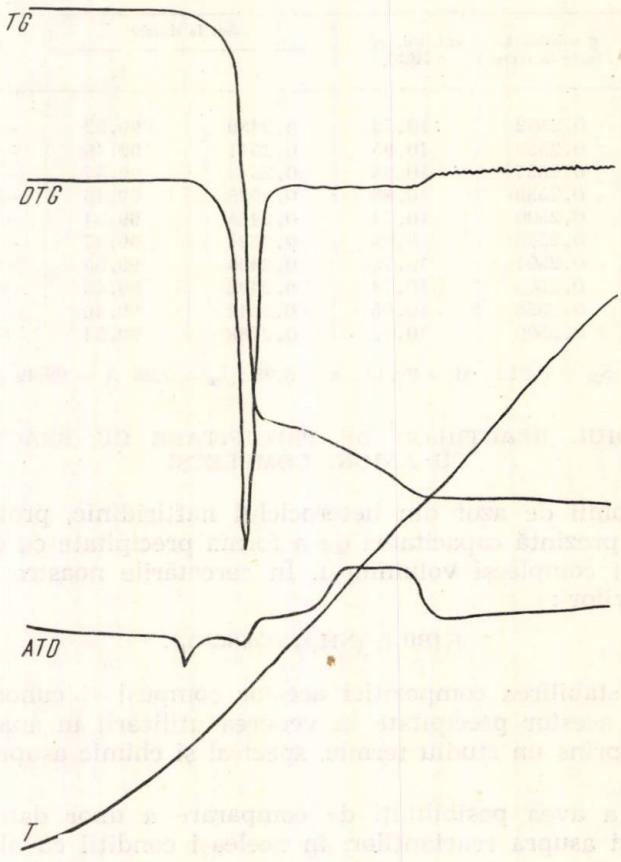



*Fig. 1.* — Derivatograma negramului.

DERIVATOGRAMA COMPUSULUI TETRAIODOBISMUTAT (III) DE NEGRAM

Curba de termoliză arată că masa precipitatului rămîne aproape constantă pînă la 125°C, după care se produce o variaţie, la început lentă (125°—190°C) şi apoi puternică, pînă la 285°C. Urmează apoi o variaţie lentă a masei pînă la 370°, cînd începe un proces exoterm, cu două maxime la 385° şi 440°, cu arderea substanţei, pînă la 520°C, cînd se intră într-un palier orizontal, corespunzător oxidului de bismut fix (fig. 2).

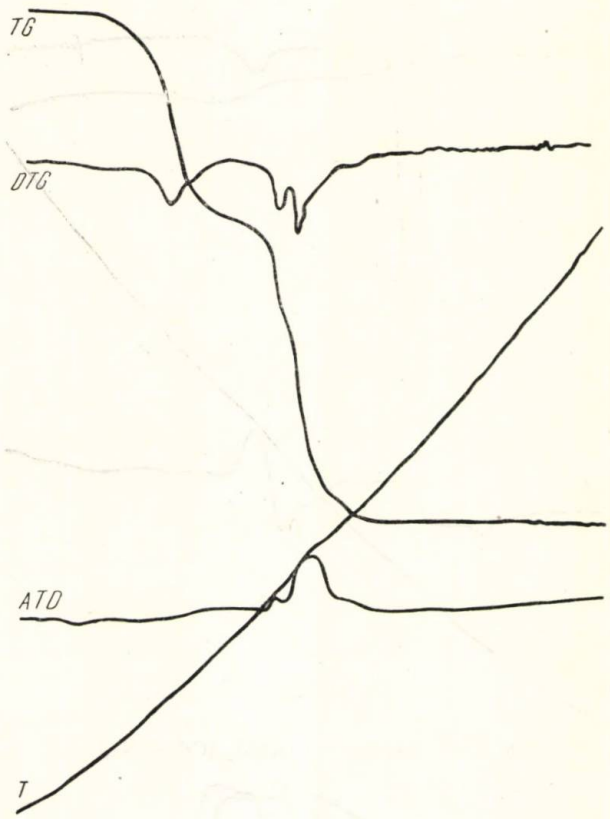



*Fig. 2.* — Derivatograma negram + K ($BiI_4$).

DERIVATOGRAMA COMPUSULUI TETRATIOCIANATOCADMIAT (II) DE NEGRAM

Curba de termoliză arată un palier orizontal pînă la 160°C, după care masa variază lent la început, însoţită de un fenomen endoterm, şi apoi energic la intervalul 230°—300°C. Se produc apoi procese cu efecte exoterme şi variaţia masei, mai lent pînă la 570°, cînd se intră într-un nou palier orizontal, corespunzător oxidului de cadmiu (fig. 3).

*Spectrul acidului nalidixic*

Spectrul în I.R. al acidului nalidixic determinat la un spectrograf U.R. 10 Carl Zeiss Jena, folosind metoda pastilării în bromură de potasiu, prezintă absorbantele caracteristice grupărilor prezente în moleculă (fig. 4).

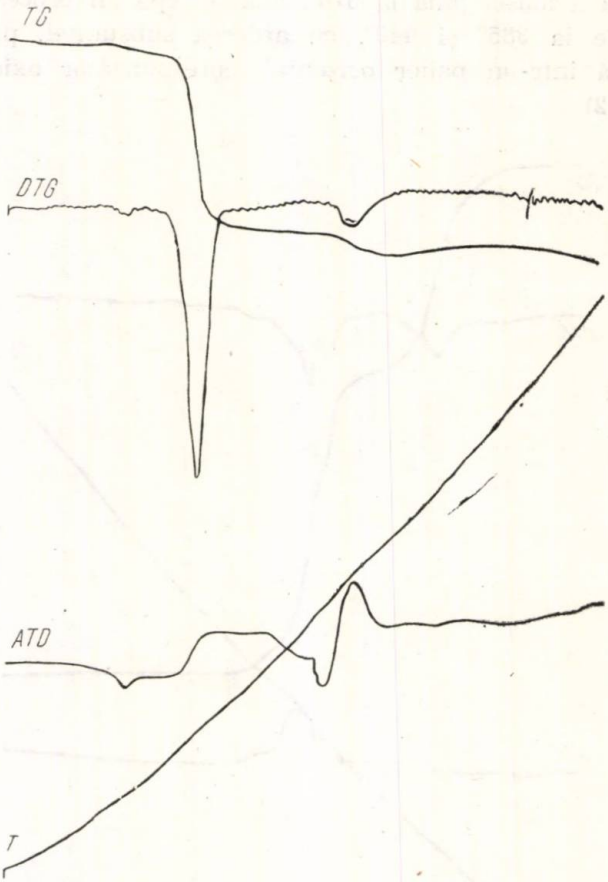



*Fig. 3.* — Negram + $(NH_4)_2$ $[Cd(SCN)_4]$.

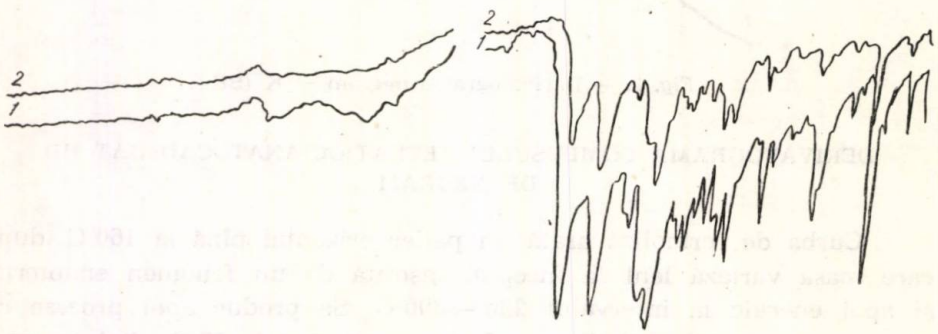



*Fig. 4.* — *1* — Spectrul în I.R. al negramului ; *2* — Spectrul în I.R. al negramului cu K $(BiI_4)$.

Astfel, gruparea —COOH este evidențiată prin absorbanțele grupării OH de la 3 550 $cm^{-1}$ (νOH) și 950 $cm^{-1}$, precum și de vibrațiile de deformație a grupării OH de la 930 $cm^{-1}$. Sînt evidențiate de asemenea absorbanța grupării CO de la 1 700—1 680 $cm^{-1}$ suprapusă cu cea a grupării cetonice de la 1 740 $cm^{-1}$, precum și vibrațiile de valență a grupării CO de la 1 440 $cm^{-1}$ și 1 320 $cm^{-1}$. Nucleul naftiridinic este caracterizat prin absorbanțele grupării CH, dată de vibrațiile de valență de la 3 050 $cm^{-1}$ — 3 010 $cm^{-1}$, 1 588—1 560 $cm^{-1}$, 1 520—1 465 $cm^{-1}$, 1 438—1 410 $cm^{-1}$, precum și vibrațiile de deformație ale grupării CH de la 799 $cm^{-1}$. De asemenea, gruparea $CH_3$—C a fost evidențiată prin vibrația de valență simetrică de la 1 380—1 370 $cm^{-1}$, iar radicalul $CH_3$ prin vibrația de valență simetrică de la 2 872 $cm^{-1}$ (ν $CH_3$ sim.), cît și prin vibrația de valență asimetrică de la 2 962 $cm^{-1}$ (ν $CH_3$ asim.).

Gruparea $CH_2$ din radicalul etil este evidențiată prin vibrația de valență simetrică de la 2 853 $cm^{-1}$ (ν $CH_2$ sim.) și vibrația de valență asimetrică de la 2 996 $cm^{-1}$ (ν $CH_2$ asim.). De asemenea, radicalul $CH_3$ este evidențiat și prin vibrațiile de deformare simetrice de la 1 365—1 360 $cm^{-1}$ (δ$CH_3$ sim.) și vibrațiile de deformare asimetrică de la 1 460 $cm^{-1}$ (δ $CH_3$ asim.), iar vibrațiile de valență din heterociclul aromatic C—C sînt evidențiate prin benzile de la 1 585 $cm^{-1}$ și 1 485 $cm^{-1}$. În spectru apare și banda caracteristică grupării C—N de la 1 190—1 028 $cm^{-1}$.

*Spectrul I.R. al tetraiodobismutatului (III) de negram*

În spectrul I.R. al precipitatului de tetraiodobismutat de negram (fig. 4), studiat comparativ cu cel al negramului substanță, se constată o serie de modificări de formă, intensitate și poziție unor benzi caracteristice. Astfel, banda de la 665 $cm^{-1}$ nu apare în spectrul precipitatului, banda de la 715 $cm^{-1}$ este lățită și benzile de la 780 și 815 $cm^{-1}$ sînt contopite, formînd o bandă intensă cu maximum de frecvență la 800 $cm^{-1}$. O modificare accentuată și la banda din regiunea 1 000—900 $cm^{-1}$, apărînd o bandă intensă la 980 $cm^{-1}$. În spectrul precipitatului se disting cîteva frecvențe mai caracteristice la 1 440, 1 650, 1 710 $cm^{-1}$, iar frecvențele din regiunea 2 000, 1 650 $cm^{-1}$, sînt modificate mai mult. Considerînd că reacția de precipitare se produce cu angajarea atomilor de azot din heterociclu după protonare, evidențiată și prin benzile modificate din regiunea 3 600—2 000 $cm^{-1}$, precum și celelalte benzi de mai sus. Complexul format este un complex de tip sare, prin asociere ionică, unde molecula negramului protonată leagă prin cei doi atomi de azot, doi anioni tetraiodobismutat.

Pe baza datelor obținute prin analizele chimice coroborate cu spectrul I.R., s-a atribuit compusului precipitat structura unui complex prin asociere ionică, cu formula moleculară :

$$[C_{12}H_{12}H_2O_3H_2] \cdot [BiI_4]_2$$

*Spectrul I.R. al tetratiocianatocadmiat (II) de negram*

Spectrul I.R. al compusului format cu tetratiocianatocadmiat de amoniu prezintă în general benzile caracteristice acidului nalidixic cu unele modificări de formă, intensitate și ușoare deplasări. Sînt pre-

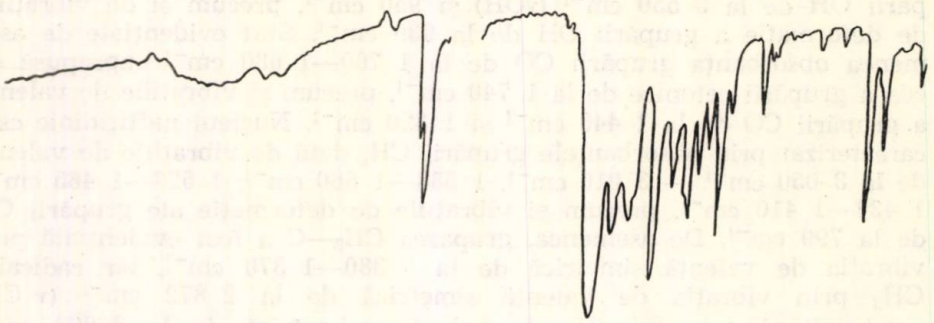


*Fig. 5.* — Spectrul în I.R. al negramului cu $(NH_4)_2$ $[Cd(SCN)_4]$.

zente în spectru şi benzile de la 2 160 $cm^{-1}$ şi 2 040 $cm^{-1}$ caracteristice ionului $SCN^-$, fapt ce ne determină să considerăm că structura ionului complex $[Cd(SCN)_4]^{2-}$ rămîne nemodificată.

Pe baza datelor furnizate de analizele chimice şi spectrale am atribuit formula moleculară :

$$[C_{12}H_{12}N_2O_3O_2] \cdot [Cd(SCN)_4]$$

fiind un complex prin asociere ionică.

## METODE DE DOZARE COMPLEXONOMETRICĂ A ACIDULUI NALIDIXIC

Reacţiile de precipitare ale acidului nalidixic cu cei doi reactivi au fost folosite de noi la instituirea de metode de dozare complexonometrică.

Principial metodele constau în precipitarea unei probe de acid nalidixic cu soluţia din reactivi 0,2 m şi, după îndepărtarea precipitatului, se dozează în probe alicote cationii metalici din complecşii anionici folosiţi la dozare, luaţi în exces, cu soluţia de complexonă III în prezenţa indicatorilor adecvaţi.

Aceşti anioni complecşi au constantele de stabilitate mai mici decît complexonaţii respectivi

$K_{st}[BiI_4]^- = 6{,}3.10^{16}$ ; $K_{st}[BiY]^- = 8{,}7.10^{26}$ ; $K_{st}[Cd(SCN)_4]^{-2} = 10^8$ ; $K_{st}[CdY]^{-2} = 2{,}88.10^{16}$

ceea ce face posibilă scoaterea cationilor de către complexona III din complecşii anionici precipitanţi şi deci dozarea lor complexonometrică.

Reacţiile de precipitare realizează separarea acidului nalidixic prin diferite amestecuri, urmată de dozare.

## TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de aproximativ 0,4 g acid nalidixic, care se aduce cantitativ în balonul cotat de 100 ml, se dizolvă în 2 ml amoniac concentrat, se adaugă 30 ml apă distilată, după care se adaugă 20 ml $(NH_4)_2$ $[Cd(SCN)_4]$, luat în exces, se agită puternic şi se completează cu apă la semn. Se filtrează prin filtru cantitativ, aruncînd primii 10 ml de filtrat. Se iau probe de 10—15 ml, se adaugă 10 ml soluţie tampon amoniacal, 50 ml apă distilată şi cîteva cg indicator

negru de eriocrom T. Se titrează cu o soluție de complexonă III 0,05 m pînă la virajul indicatorului de la roșu la albastru.

Paralel se prepară o probă martor din 20 ml $(NH_4)_2$ $[Cd(SCN)_4]$, 2 ml amoniac concentrat și apă distilată. Din această soluție se iau probe egale cu cele din balonul ce conține și negramul și se titrează în aceleași condiții. Diferența dintre volumele de complexonă folosite la dozarea probei martor și la dozarea probei cu substanță raportată la volumul balonului cotat servește la calcul :

1 ml sol. C III 0,05 m... 0,0116 g acid nalidixic (tabelul III).

*Tabelul III*

| Nr. crt. | Negram la balon cotat g | Proba luată în lucru (ml) | C III 0,05 m folosiți (diferență) | Găsit la dozare | | Eroare față de M |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | g | % | |
| 1 | 0,4032 | 10 | 3,4 | 0,4026 | 99,87 | +0,06 |
| 2 | 0,4032 | 10 | 3,4 | 0,4026 | 99,87 | +0,06 |
| 3 | 0,4032 | 10 | 3,4 | 0,4026 | 99,87 | +0,06 |
| 4 | 0,4032 | 10 | 3,4 | 0,4026 | 99,87 | +0,06 |
| 5 | 0,4032 | 15 | 5,1 | 0,4024 | 99,82 | +0,01 |
| 6 | 0,4032 | 15 | 5,1 | 0,4024 | 99,82 | +0,01 |
| 7 | 0,3975 | 10 | 3,35 | 0,3967 | 99,81 | 0,00 |
| 8 | 0,3975 | 10 | 3,35 | 0,3967 | 99,81 | 0,00 |
| 9 | 0,3975 | 15 | 5,02 | 0,3963 | 99,71 | −0,10 |
| 10 | 0,3975 | 15 | 5,02 | 0,3963 | 99,71 | −0,10 |

$S = 0,06$ ; $S_M = 0,02$ ; $M = 99,81$ ; $\alpha = 0,95$ $t_\alpha = 2,26$ $A = 99,81 \pm 0,05$

*Tehnica dozării cu tetraiodobismutat (III) de potasiu*

Reactivul utilizat —$K[BiI_4]$ — este preparat după următoarea formulă : se aduc într-un vas de sticlă 0,5 g azotat bazic de bismut, cîntărite la balanța farmaceutică. Substanța se dizolvă într-o cantitate minimă de acid clorhidric concentrat. Se adaugă apoi 100 ml acid acetic concentrat și treptat 400 ml apă. La sfîrșit se tratează cu 100 ml soluție apoasă de KI 40%.

Pentru dozarea negramului cu soluția de tetraiodobismutat de potasiu, se cîntărește la balanța analitică o probă de aproximativ 0,3 g negram, care se aduce cantitativ în balon cotat dt 100 ml, se dizolvă în 7 ml acid clorhidric concentrat, se adaugă 20 ml apă distilată, după care se adaugă 25 ml $K[BiI_4]$. Se agită puternic și se completează cu apă la semn. Se filtrează prin filtru cantitativ uscat, aruncînd primii 10 ml. Din filtrat se iau probe de 10—20 ml, se diluează cu 20 ml apă distilată, se aduc 3—4 picături violet de pirocatechină și apoi amoniac, picătură cu picătură, pînă ce culoarea virează la albastru. Se titrează cu soluția de complexon III, 0,05 m, pînă la virajul indicatorului de la albastru la galben. Paralel se prepară o probă martor formată din 25 ml $K[BiI_4]$,7 ml HCl concentrat și apă distilată. Din această soluție se iau probe egale cu cele din balonul ce conține și negramul și se titrează în aceleași condiții.

Calculul se face ținînd seama că :

1 ml C III sol 0,05..... 0,0232 g negram.

O parte din rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul IV.

*Tabelul IV*

| Nr. crt. | Negram la balon cotat (g) | Proba luată în lucru (ml) | C III 0,05 m folosiți (diferență) | Găsit la dozare | | Eroare față de M |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | g | % | |
| 1 | 0,2990 | 10 | 1,3 | 0,2978 | 99,61 | −0,07 |
| 2 | 0,2990 | 10 | 1,3 | 0,2978 | 99,61 | −0,07 |
| 3 | 0,2990 | 10 | 1,3 | 0,2978 | 99,61 | −0,07 |
| 4 | 0,2990 | 15 | 1,96 | 0,2893 | 99,77 | +0,09 |
| 5 | 0,2990 | 15 | 1,96 | 0,2893 | 99,77 | +0,09 |
| 6 | 0,2990 | 20 | 2,61 | 0,2979 | 99,65 | −0,03 |
| 7 | 0,2990 | 20 | 2,61 | 0,2979 | 99,65 | +0,04 |
| 8 | 0,3228 | 10 | 1,41 | 0,3218 | 99,72 | +0,04 |
| 9 | 0,3228 | 10 | 1,41 | 0,3218 | 99,72 | +0,04 |
| 10 | 0,3228 | 10 | 1,41 | 0,3218 | 99,72 | +0,04 |

$S = 0,06$ ; $S_M = 0,02$ ; $M = 99,68$ ; $\alpha = 0,95$ ; $t_\alpha = 2,26$ ; $A = 99,68 \pm 0,05$

## CONCLUZII

— S-a efectuat un studiu analitic asupra proprietăților acidului nalidixic, determinîndu-se comportarea acido-bazică, capacitatea de complexare.

— Asupra complecșilor formați cu $K[BiI_4]$ și $(NH_4)_2[Cd(SCN_4]$ s-au făcut determinări chimice, termice și spectrale și s-au atribuit formulele moleculare ; produșii de reacție sînt complecși prin asociere ionică.

— S-au stabilit condițiile de determinare acido-bazică, atît pentru funcția acidă, cît și pentru funcția bazică, erorile de titrare fiind mici, metodele reproductibile.

— S-au instituit noi posibilități de dozare complexonometrică a acidului nalidixic, folosind reacțiile de precipitare cu reactivii

$K[BiI_4]$ și $(NH_4)_2[Cd(SCN)_4]$

Aceste metode se pot aplica la determinarea atît a substanței ca atare, cît și din formele farmaceutice. Erorile de titrare sînt mici, cuprinse în limita metodelor volumetrice.

Folosindu-se titrările comparativ cu soluțiile martor se utilizează o singură soluție titrată de complexon.

## BIBLIOGRAFIE


1. DICK I., MURGU N. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1964, 15, 12.
2. IGNAT V., BERAL H. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1966, *17*, 1, 50.
3. VIEIRA DE SILVA M. J. J., MARIA TEREZINHA-NOGUEIRA — *Rev. port. Farm.*, 1965, *15*, 3, 290.
4. SONDOCK L., KOCH L. N. — *J. Chromat.*, 1977, *132*, 2, 352.
5. GOFORI A. V. — *Pharm. Zh., (Kiev)*, 1977, *1*, 53.
6. MURGU N. — *Pharmazie*, 1964, *19*, 11, 724.
7. HENDRIKER D. G. și colab. — *Inorg. Nucl. Chem. Lette*, 1970, *6*, 2, 187.
8. CLEARFIELD A. și colab. — *J. chem. Soc.*, 1970, 7, 389.
9. STAROSCIK R. și colab. — *Acta Poland Wochlaw*, 1973, *30*, 5, 499.
10. SCHARGEL L. și colab. — *J. pharm. Sci.*, 1973, *62*, 9, 1 452.
11. LERENA O., PERSON O. H. — *New Engl. J. Med.*, 1968, *279*, 18, 983.



Articol intrat în redacție la 3.XII.1980

Indicele de clasificare : 546.264

# Compuşi coordinativi cu activitate potenţial antitumorală. V. Complecşi de cobalt şi mangan cu aminoacizi

C. Drăgulescu, Maria Jitaru, Iulia Havlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki

Laboratorul de chimie anorganică, Centrul de chimie Timişoara

REZUMAT *Au fost preparaţi o serie de complecşi de cobalt şi mangan cu aminoacizi naturali, în vederea testării cu privire la activitatea lor antitumorală. Dintre aceştia, cinci complecşi de cobalt şi unul de mangan au manifestat activitate marginală faţă de carcinomul ascitic Ehrlich în stadiu preliminar.*

*Manganum*

În cadrul cercetărilor noastre anterioare privind compuşii de coordinaţie cu activitate potenţial antitumorală, au fost sintetizaţi şi evaluaţi prin testare o serie de complecşi de platină şi paladiu cu derivaţi aminici şi tiosemicarbazonici (1), cît şi unii complecşi ai aminoacizilor esenţiali formaţi de către bioelemente, cum este cuprul (2) şi zincul (3). Lucrarea de faţă prezintă complecşii de cobalt şi mangan cu aminoacizi, prepararea şi caracterizarea lor, cît şi testare faţă de ascita Ehrlich.

## SINTEZA ŞI CARACTERIZAREA COMPUŞILOR

În vederea preparării complecşilor de cobalt cu aminoacizi, mult studiaţi în ce priveşte structura şi stabilitatea (4—11), şi a complecşilor de mangan cu aminoacizii, studiaţi în special în soluţie datorită solubilităţii remarcabile în apă şi a stabilităţii reduse (11—13), au fost urmate mai multe căi.

a) Complecşii insolubili sau mai puţin solubili s-au preparat prin amestecarea, la temperatura camerei, a soluţiei ionului metalic [$CoCl_2.6H_2O$ sau $Mn(CH_3COO)_2.4H_2O$] cu cea a sării de sodiu a aminoacidului respectiv, raportul molar fiind 1:2. Complexul format practic instantaneu a fost filtrat (imediat după precipitarea sau după o şedere de cîteva ore la 5°C), spălat cu apă, uscat la 5°C şi păstrat peste $CaCl_2.Co(L\text{-}Trp)_2$ este higroscopic.

b) Alţi complecşi mai solubili au fost preparaţi prin încălzirea soluţiilor apoase ale componenţilor ($CoCl_2.6H_2O$ şi aminoacidul în raportul 1:2, pH-ul soluţiei ajustat la 7,8—8 cu NaOH), la 40°C, timp de 3—4 ore, sub agitare. Acest amestec este răcit, lăsat să stea cîteva ore la 5°C, apoi filtrat, spălat cu puţină apă răcită cu gheaţă, cu etanol şi eter şi în final uscat.

c) Unii dintre complecşii solubili au fost precipitaţi cu etanol din soluţiile lor apoase, concentrate.

d) $Co(CySSCy)_2$ a fost obținut în atmosferă de azot prin amestecarea suspensiei de cistină în apă cu soluția apoasă a $Co(CH_3COO)_2.4H_2O$, timp de 1—2 ore. Formarea complexului a avut loc în timp.

e) Serina și $Co(CH_3COO)_2.4H_2O$ în raport cu molar 2:1 s-au pastificat cu cîteva picături de etanol și apoi s-au amestecat cu etanol. Se formează treptat un produs uleios, care cristalizează după evaporarea etanolului.

f) Complecșii de cobalt și mangan ai aminoacizilor bibazici cu o bună solubilitate în apă s-au obținut prin prezenta metodă care implică dimetilformamida (DMF) pentru precipitarea complexului. Astfel : 0,01 moli de acid glutamic, dizolvat sub forma sării monosodice în 10 ml apă, s-au picurat, sub agitare, în 5 ml soluție formată din 0,005 moli + 10% exces de $CoCl_2.6H_2O$. Are loc formarea complexului, evidențiată prin variația de culoare (de la albastru la violet). După răcirea amestecului de reacție la 10°C cu gheață, se adaugă picurînd 25 ml DMF, sub agitare și răcire suficientă, astfel încît temperatura să se păstreze sub 10°C (pentru a evita rezinificarea). Are loc începerea precipitării complexului. Amestecul se lasă să stea la 5°C timp de 7 zile în întuneric, după care complexul se filtrează, se spală cu DMF, pentru a dizolva excesul de sare de cobalt, și se usucă la 30—35°C, sub vid.

*Tabelul I*

**Date caracteristice ale complecșilor de cobalt și mangan cu aminoacizi**

| Combinația complexă | Metoda de preparare | Culoarea | % Co(Mn) | | %N | | Solubilitatea în apă |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | calc. | găsit | calc. | găsit | |
| $CoGly_2 \cdot 3H_2O$ | o | violet intens | 22,60 | 22,13 | 10,75 | 10,04 | solubil |
| $Co(DL\text{-}Val)_2 \cdot 3H_2O$ | b | violet deschis | 17,05 | 17,28 | 8,10 | 7,83 | solubil |
| $Co(L\text{-}Leu)_2$ | b | violet roșcat | 18,46 | 18,35 | 8,77 | 9,10 | solubil |
| $Co(DL\text{-}Ile)_2$ | b | ,, | 18,46 | 18,47 | 8,78 | 8,84 | solubil |
| $Co(L\text{-}Phe)_2$ | b | roz | 15,22 | 15,22 | 7,23 | 7,05 | solubil |
| $Co(L\text{-}Asp)_2$ | f | violet | 16,40 | 16,45 | 7,81 | 7,92 | foarte solubil |
| $Co(L\text{-}Asn)_2 \cdot 2H_2O$ | c | violet | 16,88 | 16,64 | 16,04 | 16,38 | puțin solubil |
| $Co(L\text{-}Glu)_2 \cdot 2H_2O$ | f | violet | 16,05 | 15,76 | 7,63 | 7,45 | foarte solubil |
| $Co(L\text{-}Ser)_2 \cdot 2H_2O$ | e | violet | 20,51 | 20,48 | 9,75 | 9,98 | solubil |
| $Co(L\text{-}Tyr)_2$ | a | albastru violet | 14,06 | 14,05 | 6,68 | 7,05 | puțin solubil |
| $Co(L\text{-}CySSCy)_2$ | d | roz | 10,76 | 10,78 | 5,11 | 5,00 | insolubil |
| $Co(DL\text{-}Me)_2$ | a | roz | 16,58 | 16,35 | 7,88 | 8,13 | insolubil |
| $Co(L\text{-}Trp)_2$ | a | violet | 12,66 | 12,20 | 12,05 | 12,48 | puțin solubil |
| $Mn(L\text{-}Asp)_2 \cdot 2H_2O$ | c | incolor | 15,46 | 15,34 | 7,88 | 7,59 | solubil |
| $Mc(L\text{-}Asn)_2$ | c | incolor | 17,32 | 17,17 | 17,66 | 18,02 | solubil |
| $Mn(L\text{-}Glu)_2 \cdot 4H_2O$ | f | incolor | 13,10 | 13,04 | 6,68 | 6,24 | foarte solubil |
| $Mn(L\text{-}Tyr)_2$ | a | incolor | 13,23 | 13,55 | 6,75 | 6,55 | puțin solubil |
| $Mn(L\text{-}His)_2 \cdot 4H_2O$ | f | incolor | 12,62 | 12,30 | 19,21 | 19,36 | solubil |

unde : Gly = glicină, Val = valină, Leu = leucină, Ile = izoleucină, Phe = fenilalanină, Asp = acid aspartic, Asn = asparagină, Glu = acid glutamic, Ser = serină, Tyr = tirosină, CySSCy = cistină, Met = metionină, Trp = triptofan, His = histidină.

Datele analitice pentru complecșii preparați prin aceste metode și cîteva dintre proprietățile acestora sînt cuprinse în tabelul I.

Cu ajutorul spectrelor I.R. s-au determinat atomii donori ai moleculelor ligandului. Rezultatele sînt în bună concordanță cu datele din literatură (14, 15).

## TESTAREA COMPUȘILOR

O evaluare a activității antitumorale a compușilor sintetizați a fost realizată pe șoareci albi, de tip Swiss, față de ascita Ehrilich cu ajutorul metodei de determinare simultană a valorii terapeutice și a toxicității (1, 16, 17). Activi-

tatea antitumorală a combinației complexe este evaluată pe baza parametrului de supraviețuire T/C, exprimat prin :

$$\frac{T}{C} = 100 \frac{\text{timpul mediu de supraviețuire a animalelor tratate}}{\text{timpul mediu de supraviețuire a animalelor de control (martor)}}$$

O substanță este considerată activă cînd $T/C \geqslant 150\%$, numărul animalelor vindecate fiind însă de asemenea important. Dacă valoarea T/C variază între 125—150% substanța manifestă o activitate marginală.

Valoarea $DL_{50}$ este evaluată în ziua a 4-a după implantarea tumorii. Compușii cercetați au fost testați cu doze între 10—160 mg/kg.

Rezultatele acestui test preliminar sînt date în tabelul II.

*Tabelul II*

**Activitatea antitumorală a complecșilor de cobalt și mangan cu aminoacizi față de ascita Ehrlich în stadiu preliminar**

| Combinația complexă | Vehicul | $DL_{50}$ mg/kg | T/C % | Doza mg/kg | Supraviețuitori fără tumoare |
|---|---|---|---|---|---|
| $CoGly_2 \cdot 3H_2O$ | apă | 120 | 131 | 20 | 0 |
| $Co(DL\text{-}Val)_2 \cdot 3H_2O$ | apă | 120 | 169 | 40 | 0 |
| $Co(L\text{-}Leu)_2$ | S | 160 | 83 | 80 | 0 |
| $Co(DL\text{-}Ile)_2$ | S | 160 | 83 | 80 | 0 |
| $Co(L\text{-}Phe)_2$ | S | 160 | 88 | 20 | 0 |
| $Co(L\text{-}Asp)_2$ | apă | 120 | 102 | 10 | 0 |
| $Co(L\text{-}Asn)_2 \cdot 2H_2O$ | S | 160 | 84 | 10 | 0 |
| $Co(L\text{-}Glu)_2 \cdot 2H_2O$ | apă | 160 | 120 | 40 | 1 (cu tumoare locală) |
| $Co(L\text{-}Ser)_2 \cdot 2H_2O$ | apă | 80 | 142 | 40 | 0 |
| $Co(L\text{-}Tyr)_2$ | S | 80 | 133 | 40 | 0 |
| $Co(CySSCy)_2$ | apă | 160 | 155 | 80 | 0 |
| $Co(DL\text{-}Met)_2$ | S | 160 | 94 | 40 | 0 |
| $Co(L\text{-}Trp)_2$ | U | 60 | 139 | 10 | 0 |
| $Mn(L\text{-}Asp)_2 \cdot 2H_2O$ | apă | 160 | 102 | 5 | 0 |
| $Mn(L\text{-}Asn)_2$ | apă | 160 | 103 | 10 | 0 |
| $Mn(L\text{-}Glu)_2 \cdot 4H_2O$ | apă | 160 | 101 | 10 | 0 |
| $Mn(L\text{-}Tyr)_2$ | U | 160 | 119 | 20 | 0 |
| $Mn(L\text{-}His)_2 \cdot 4H_2O$ | apă | 160 | 127 | 10 | 0 |

S = ser fiziologic
U = ulei de floarea-soarelui

## DISCUȚII

În urma testării complecșilor pe carcinomul ascitic Ehrlich în stadiu preliminar, s-a observat că unii complecși de cobalt, cum sînt $Co(DL—Val)_2$, $Co(L—Ser)_2$, $Co(L—Tyr)_2$ și $Co(L—CySSCy)_2$ și complexul de mangan $Mn(L—His)_2$ manifestă o activitate antitumorală marginală. Creșterea timpului de supraviețuire a animalelor tratate a fost favorabilă, dar dozele active pentru complecșii de cobalt au fost în general mari, între 40—80 mg/kg și nu s-au înregistrat vindecări. Dat fiind faptul că acești compuși sînt practic inactivi față de ascita Ehrlich avansată, se poate considera că acțiunea lor de bază constă în amînarea dezvoltării tumorii.

Considerînd toxicitatea acestor compuși putem admite că complecșii de mangan nu sînt deloc toxici, valorilor $DL_{50}$ corespunzătoare fiind mai mari decît 160 mg/kg. Complecșii de cobalt nu sînt nici ei

toxici dacă sînt apreciaţi după valorile $DL_{50}$, evaluate în ziua a 4-a după implantarea tumorii, deşi unii au cauzat o moarte timpurie (T/C variind între 83—88%).

## BIBLIOGRAFIE


1. KIRSCHNER S., DRĂGULESCU C., MAURER A., TOPCIU V., CSAKI N. — *Rev. chim. (Buc.)*, 1979, *30*, 4, 321 şi 5, 428.
2. DRĂGULESCU C., MRACEC M., SIMON Z., MAURER A., POLICEC S., TOPCIU V., CSAKI N. — *Bul. şt. şi tehn. Inst. polith.* „Traian Vuia", 1980, sub tipar.
3. DRĂGULESCU C., HVLIK I., MAURER A., POLICEC S., TOPCIU V., CSAKI N. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, sub tipar.
4. TCHOUGAEFF E. S. — *C. R. Lab. Carlsberg*, 1910, 151, 1 361 ; 1 912, 154, 119.
5. RAY P., BHADURY A. — *J. Indian chem. Soc.*, 1950, 27, 297.
6. CARASSITI V., MOGGI L. — *Ann. Chim. (Rome)*, 1960, 50, 602.
7. McAULIFFE C. A., QUAGLIANO J. V., VALLARINO L. M. — *Inorg. Chem.*, 1966, 5, 1 996.
8. McAULIFFE C. A., MURRAY S. G. — *Inorg. chim. Acta Rev.*, 1972, 103.
9. GRANT M. V. — *J. chem. Soc. Far. Trans.*, 1973, *69*, 3, 590.
10. KARKORSHVILI M. — *Issled. Obl. Khim. Komplexn. Produkt. Soedin. Nek. Perekhodnykh. Redk. Met.*, 1974, 2, 130.
11. BAKASOVA Z. B. — *Izv. Akad. Nauk. Khim. S.S.S.R.*, 1975, 4, 37.
12. GERGELY A., NAGYPAL I., KIRALY B. — *Acta chim. Acad. Sci. Hung.*, 1971, 68, 285.
13. SIMEONOVA T., STARCHEVA P. — *Nauch. Tr. Plavd. Univ.*, 1974, 12, 135.
14. HERLINGER A. W., WENHOLD S. L., LONG T. V. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1970, 92, 6 474.
15. SHINDO H., BROWN TH. L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1965, 87, 1 904.
16. CLEARE M. J. — *Coord. Chem. Rev.*, 1974, 12, 349.
17. ROSENOER V. M., MITCHLEY B. C. V., ROE F. J. C., CONNORS T. A. — *Cancer. Res. (suppl.)*, 1966, 26, 937.



Articol intrat în redacţie la 14.X.1980.

Indicele de clasificare : 615.771.7:546.73


## SUMMARY


*C. Drăgulescu, Maria Jitaru, Iulia Havlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki* — COORDINATING COMPOUNDS WITH A POTENTIAL ANTITUMOURAL ACTIVITY. V. COBALT AND MANGANESE COMPLEXES WITH AMINO ACIDE

A series of cobalt and manganese complexes with natural amino acids were prepared with a view to testing their antitumoural activity. Five of the cobalt complexes and one manganese complex exhibited a marginal activity against Ehrlich ascites carcinoma in the preliminary stage.


## РЕЗЮМЕ


*О. Дрэгулеску, Мария Житару, Юлия Гавлик, Анна Маурер, Септимия Поличек, В. Топчиу, Н. Чаки*— КООРДИНАТИВНЫЕ ОБЛАДАЮЩИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ПРОИЗВОДНЫЕ. СООБЩЕНИЕ V. КОМПЛЕКСЫ КОБАЛЬТА И МАРГАНЦА С АМИНОКИСЛОТАМИ

Авторы приготовили ряд комплексов кобальта и марганца вместе с природными аминокислотами для тестирования их противоопухолевой активности. Среди этих веществ комплексы кобальта и марганца проявили маргинальную деятельность в отношении асцитической карциномы Эрлиха в прелиминарной стадии.

# Metodă indirectă pentru dozarea spectrofotometrică a mercurului

**T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Veronica Badea**

Laboratorul de toxicologie și chimie fizică,
Facultatea de farmacie — București

**REZUMAT** *S-a instituit o metodă spectrofotometrică pentru dozarea mercurului. Ea se bazează pe afinitatea ionului de mercur față de ionul cianură pe care-l deplasează din hexacianoferatul (II) de potasiu, iar ionul feros eliberat se determină spectrofotometric cu ajutorul reactivului α, α'-dipiridil; cantitatea de ion feros eliberat este proporțională cu cantitatea de mercur care a reacționat. Maxima de absorbție a complexului este la 520 nm.*

*Metell*
*Dozare*
*Spectrofotometrie*

Obținerea, manipularea și utilizarea în scopuri terapeutice sau industriale a mercurului și compușilor săi ridică probleme toxicologice importante, dată fiind nocivitatea acestora, chiar în cantități extrem de mici și ca urmare a dificultăților de depistare, izolare și dozare din diverse medii ca : atmosferă, apă, materiale biologice etc. Sînt cunoscute pînă în prezent o serie de micrometode fizico-chimice ca nefelometrice (8), colorimetrice (4), formarea inelului de biiodură de mercur (8), spectrometrie de masă sau absorbție atomică etc., care se caracterizează în general printr-o sensibilitate corespunzătoare, dar uneori printr-o mai mică specificitate.

Dintre metodele enumerate, pentru expertizele toxicologice prezintă importanță mai ales metodele spectrofotometrice, în care se folosesc ca reactivi de culoare difenilcarbazida, difenilcarbazona sau ditizona (difeniltiocarbazona), în aceste condiții putînd interfera, în principiu, și numeroși alți ioni.

*

Ținînd seama de considerentele de mai sus, ne-am propus instituirea unei metode colorimetrice pentru determinarea cantitativă a ionului mercuric, care să se preteze la depistarea de microcantități și să aibă un grad înalt de specificitate, fără a fi mai laborioasă decît metodele cunoscute.

În acest scop s-a luat în studiu reacția dintre clorura mercurică și hexacianferatul (II) de potasiu în ideea că ionul mercuric, avînd o afinitate deosebită pentru ionul cianură, îl va deplasa cantitativ în

complexul cianic al $Fe^{2+}$ dată fiind diferența mare de stabilitate între acesta și complexul cianic al $Hg^{2+}$ care se formează (Kst $10^{46}$) ; un singur ion și anume $Ag^{+}$, poate interfera, acționînd în același fel ca ionul de $Hg^{2+}$, întrucît și complexul său cianic are o stabilitate destul de ridicată, dar incidența intoxicațiilor cu compuși de argint, ca și a prezenței lui în atmosferele industriale, este mică.

Ionul $Fe^{2+}$ eliberat se poate determina spectrofotometric după ce a fost cu α, α′-dipiridil ; ionul $Fe^{2+}$ este deplasat în cantitate echivalentă cantității de ion mercuric care a intrat în reacție :

$$/Fe(CN)_6/^{4-} + 3\ Hg^{2+} \ldots\ldots 3\ Hg(CN)_2 + Fe^{2+} / Fe(CN)_6/^{4-} + 3Hg(CN)_2 \ldots\ldots 3/Hg(CN)_4/^{2-} + Fe^{2+}$$

$$Fe^{2+} + \alpha,\ \alpha' - \text{dipiridil} \ldots\ldots /Fe(\alpha,\ \alpha' - \text{dipiridil})_3/^{2+}$$

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

### *Reactivi necesari*

1. Soluție de ferocianură de potasiu 1%.
2. Soluție hidroalcoolică (1:1) de α,α′-dipiridil 1%.
3. Soluție etalon 1‰ de clorură mercurică : 1 ml corespunde la 1 mg $HgCl_2$.

### *Tehnica*

În baloane cotate de 25 ml se aduc 0,2—0,4—0,6—0,8—1,0 și 1,2 ml reactiv 3, corespunzător concentrațiilor de 8—16—24—32—40—48 μg/ml, se adaugă cîte 2 ml reactiv 1 și cîte 1 ml reactiv 2. Se agită și se completează apoi la semn cu apă distilată. Se obține astfel scara etalon. În paralel se prepară și un blanc de reactivi.

Se determină curba de absorbție folosind una din diluțiile scării etalon (proba 5). Datele experimentale și reprezentarea grafică (fig. 1), indică absorbanță maximă la 510 nm.

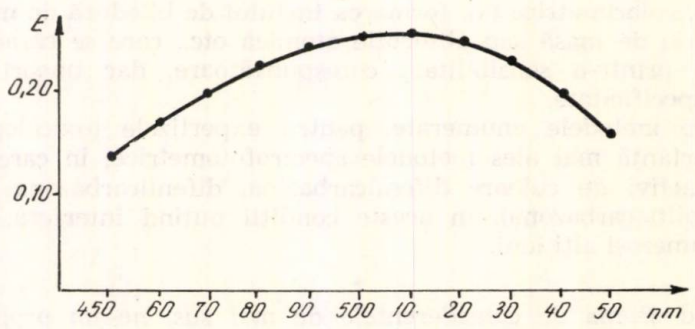



*Fig. 1.* — Curba de absorbție a complexului.

Se determină apoi absorbanțele diluțiilor scării etalon față de blancul de reactivi, în cuva de 1 cm la Spekol Karl Zeiss Jena. Se obține curba de etalonare (tabelul I și fig. 2), care se prezintă ca o dreaptă ce trece prin origine, ceea ce demonstrează respectarea legii Lambert-Beer în domeniul de concentrații ales. Sensibilitatea metodei se dovedește a fi de μg/ml.

## APLICAREA METODEI LA DETERMINAREA MERCURULUI DIN MATERIAL BIOLOGIC ŞI DIN ATMOSFERELE INDUSTRIALE

### a) *Determinarea din material biologic*

În vederea determinării mercurului din material biologic, s-a procedat la distrugerea materiei organice (sînge) cu ajutorul clorului în stare născîndă (metoda Ogier). Din materialul mineralizat, mercurul se izolează sub formă de sulfură de mercur (HgS), prin precipitare cu hidrogen sulfurat în mediu clorhidric (pH=2—3). Sulfura de mercur separată prin filtrare se dizolvă în apă

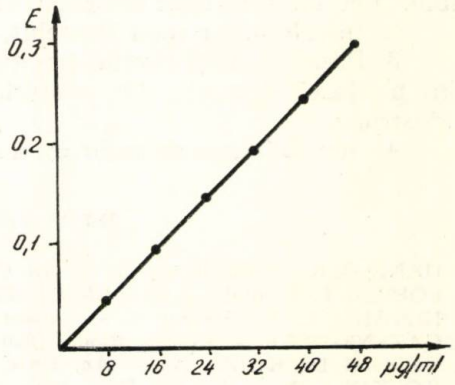



*Fig. 2.* — Curba de etalonare.

regală (3 p.HCl şi 1 p.$HNO_3$), se evaporă pe baia de apă pînă la sicitate, iar reziduul se aduce cantitativ cu ajutorul apei distilate la volumul de 25 ml, constituind proba de analizat. Din aceasta se iau pentru analiză probe şi se prelucrează după tehnica metodei menţionată anterior.

Proba care se încadrează mai bine în scara etalon a metodei se determină spectrofotometric la 510 nm, cuva de 1 cm. Extincţia probei de analizat se raportează la curba de etalonare, se determină concentraţia sa, iar rezultatul obţinut se raportează la proba totală de analizat. Datele experimentale sînt prezente în tabelul II.

*Tabelul I*

| Nr. probei | Conc. μg/ml | Extincţia |
|---|---|---|
| 1 | 8 | 0,050 |
| 2 | 16 | 0,100 |
| 3 | 24 | 0,150 |
| 4 | 32 | 0,205 |
| 5 | 40 | 0,250 |
| 6 | 48 | 0,295 |

*Tabelul II*

| Nr. probei | Clorură mercurică (mg) | | Eroare faţă de medie |
|---|---|---|---|
| | Teoretic | Găsit | |
| 1 | 1 | 0,95 | +0,004 |
| 2 | 1 | 0,96 | +0,024 |
| 3 | 1 | 0,93 | −0,014 |
| 4 | 2 | 1,94 | −0,003 |
| 5 | 2 | 1,97 | +0,027 |
| 6 | 2 | 1,92 | −0,023 |

### b) *Determinarea mercurului din aer*

Aerul de cercetat, conţinînd vapori de mercur, se aspiră într-un vas spălător cu apă de clor, cînd mercurul trece sub formă de clorură mercurică. Între vasul cu soluţia absorbantă şi aparatul de aspirare se intercalează un vas cu soluţie de tiosulfat de sodiu, pentru a împiedica acţiunea clorului asupra sursei de aspirare.

Conținutul vasului spălător se decantează într-o eprubetă, se distruge excesul de clor cu o soluție de tiosulfat de sodiu și apoi se aduce cu apă distilată la un volum determinat. Din această soluție pentru analiză se iau probe alicote care se determină după tehnica metodei elaborate. Rezultatul se raportează la cantitatea totală a probei de analizat și apoi la volumul de aer recoltat, exprimat în litri.

## CONCLUZII

1. Metoda elaborată este simplă, puțin laborioasă, destul de sensibilă și cu un grad înalt de specificitate.
2. Interferă, în mod deosebit, numai ionul de argint.
3. Prezintă importanță practică pentru determinarea mercurului din produse chimice, din material biologic, ca și din atmosferele industriale.
4. Sensibilitatea de estimare a metodei este de 0,005 mg/ml.

## BIBLIOGRAFIE


1. HANN C. K., SWENSON C. L. — *An. Chem.*, 1961, 35, 459.
2. POPPER E. și colab. — *Rev. Chim.*, 1957, 9, 594.
3. IRITANI N., MIYHARA T. — *Japan Analyst*, 1963, 12, 1 183.
4. GAZENEUVE R. — *Compt. Rend.*, 1900, 140, 1 561.
5. NEGOIU D., KRIZA A. — *An. Univ. Buc. Chim.*, 1962, 11, 115.
6. KOȘKIN V. N. — *J. Anal. Him.*, 1965, 20, 534.
7. KUTSUGI K. — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1965, 38, 402.
8. STAN T., POPA I. — Toxicologie generală — lucrări practice Ed. I.M.F. București, 1978, p. 319—329.
9. KAMBARA, TOMIHITO HARA — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1971, 44 (4), 1 040—1 043.



Articol intrat în redacție la 5.II.1981

Indicele de clasificare : 616.732.6—015.3:545.822


## SUMMARY


*T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Veronica Badea* — INDIRECT METHOD FOR THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF MERCURY

The authors developed a spectrophotometric method for the determination of mercury, based on the affinity of the mercury ion for cyanide ion which it displaces from the potassium hexacyanoferrate (II) ; the ferrous ion released is determined spectrophotometrically by means of the α,α′-dipyridyl ; the amount of ferrous ion released is proportional with the amount of mercury in the reaction. The absortion maximum of the complex was 520 nm.


## РЕЗЮМЕ


*Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Вероника Бадя*—КОСВЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ДЛЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ДОЗИРОВАНИЯ РТУТИ

Создан спектрофотометрический метод дозирования ртути. Он основывается на сродстве иона ртути с цианистым ионом, который перемещается, под воздействием первого из них, из гексацианоферата калия (II), а освобожденный железистый ион определяется спектрофотометрически при помощи реактива α,α') -дипиридила; количество освобожденного железистого иона пропорционально количеству ртути. Максимальная поглощаемость комплекса ранва 520 мм.

# Contribuții la cercetarea clordelazinului în intoxicațiile clinice (Nota I)

**Eufemia Ștefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, T. Stan, Elena Rudăreanu**

Laboratorul de toxicologie și chimie fizică, Facultatea de farmacie — București

**REZUMAT** *În vederea dozării clordelazinului din material biologic, s-a elaborat o metodă spectrofotometrică care are la bază oxidarea clordelazinului cu iodat de potasiu la pH 1,71, cînd rezultă un complex colorat care se determină la 525 nm. Metoda elaborată a fost aplicată la cercetarea clordelazinului din urină, izolarea acestuia făcîndu-se atît prin extracție directă în mediu bazic, cît și prin extracție după o prealabilă hidroliză acidă, avînd în vedere că o mare parte din medicament se elimină sub formă conjugată.*

*Intoxicație*
*Medicamente*
*Spectrofotometrie*

Frecvența intoxicațiilor medicamentoase subacute și acute cu fenotiazine — așa cum rezultă din cazuistica ultimilor ani — este destul de mare. De aici decurge necesitatea efectuării unor studii detaliate sub aspect toxicologic și analitic privind determinarea lor din material biologic în vederea diagnosticării și a măsurilor care se impun în tratamentul de urgență. Astfel, Blasek și colaboratorii (1) au făcut o analiză pentru 28 de derivați de fenotiazină privind comportarea spectrală în U.V., tehnicile de identificare și dozare a acestora, precum și a metaboliților lor din material biologic. Alți cercetători au folosit în vederea identificării și dozării fenotiazinelor reacțiile de culoare cu albastru de bromtimol (2), pentaclorura de stibiu (3), p-benzochinonă (4).

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *Elaborarea metodei.* În vederea instituirii unei metode de dozare spectrofotometrică a clordelazinului s-a luat în studiu reacția de oxidare a acestuia cu iodat de potasiu în mediu de acid clorhidric 10%, indicată de Tarasiewicz și Puzawska. Întrucît coloratia roză care se formează dispare în cîteva secunde, s-a studiat intensitatea și stabilitatea acestei colorații în prezența unui tampon preparat din 50 ml acetat de sodiu 1 N (82,04 l/g) x ml acid clorhidric 1 N (88 ml/l) și apă pînă la 200 ml, ceea ce corespunde unor pH-uri cuprinse între 0,65—3,95, după rețeta dată de Britton (tabelul I).

*Soluţii şi reactivi :*

1. Soluţie etalon de clordelazin 0,1% în alcool etilic.
2. Soluţie de iodat de potasiu 0,1%.
3. Soluţie tampon cu pH-uri cuprinse între 0,65 şi 3,95.

*Tabelul. I*

| pH | „x" ml HCl | pH | „x" ml HCl | pH | „x" ml HCl |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,65 | 100 | 1,71 | 55 | 3,09 | 48,5 |
| 0,75 | 90 | 1,85 | 53,5 | 3,29 | 47,5 |
| 0,91 | 80 | 1,99 | 52,5 | 3,49 | 46,25 |
| 1,09 | 70 | 2,32 | 51,0 | 3,61 | 45,0 |
| 1,24 | 65 | 2,64 | 50,0 | 3,79 | 42,5 |
| 1,42 | 60 | 2,72 | 49,72 | 3,95 | 40,0 |

*Tehnica de lucru.* În serii de cîte 5 baloane cotate de 25 ml se introduc 0,02—0,04—0,08 şi 0,1 ml soluţie etalon de clordelazin, se aduc în continuare cîte 0,4 ml din iodat de potasiu 0,1% şi apoi 1, 2, 3, 4 şi respectiv 5 ml din fiecare soluţie tampon, după care se completează cu apă la semn.

Curba de absorbţie a fost determinată la un Spekol Karl Zeiss Jena, folosind una dintre probele scării etalon, de concentraţie medie. Soluţia prezintă o absorbanţă maximă la 525 nm (fig. 1).

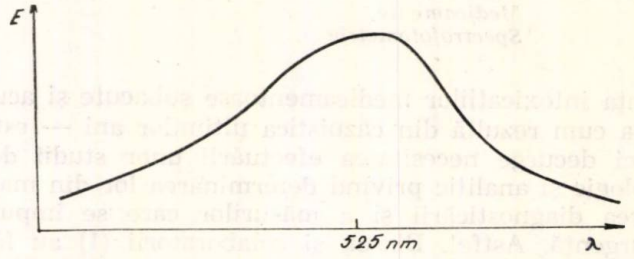



*Fig. 1.* — Curba de absorbţie a produsului de oxidare a clordelazinului.

La această lungime de undă au fost determinate densităţile optice pentru toate seriile de diluţii ale scării etalon. Rezultatele obţinute verifică Legea Lambert-Beer numai pentru soluţiile de pH = 1,71 în care s-au adus cîte 5 ml soluţie tampon. Aceste rezultate sînt prezentate în tabelul II şi figura 2.

S-a studiat de asemenea dependenţa de timp a intensităţii coloraţiei obţinute la pH=1,71, constatîndu-se că intensitatea maximă se obţine la 10 minute şi se menţine constantă 30 de minute, după care scade lent (fig. 3).

II. *Determinarea clordelazinului în material biologic.* Metoda elaborată de noi a fost aplicată la dozarea substanţei din urină. În acest scop s-au administrat doze unice de 50 mg clordelazin unui număr de cinci subiecţi, după care s-au recoltat probe de urină la 10,5—19—24—38 de ore de la ingerare. Fiecare probă recoltată se împarte în jumătate : o parte se defecă cu acetat de plumb 10% şi apoi se supune

*Tabelul II*

| Soluția etalon 0,1% | ml soluție tampon | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 ml | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Extincția | | | | |
| 0,02 | 0,130 | 0,175 | 0,185 | 0,265 | 0,240 |
| 0,04 | 0,265 | 0,250 | 0,380 | 0,450 | 0,470 |
| 0,06 | 0,335 | 0,395 | 0,560 | 0,690 | 0,680 |
| 0,08 | 0,165 | 0,300 | 0,660 | 0,820 | 0,860 |
| 0,10 | 0,150 | 0,320 | 0,590 | 0,670 | 1,020 |

extracției cu cloroform din mediul alcalin, iar cealaltă parte se supune hidrolizei acide, pentru eliberarea clordelazinului din formele conjugate, după care se extrage, de asemenea, cu cloroform. S-a recurs la utilizarea cloroformului deoarece după Vignoli și Tompsett (7) eventualii peroxizi conținuți de eterul etilic pot oxida o parte din fenotiazine.

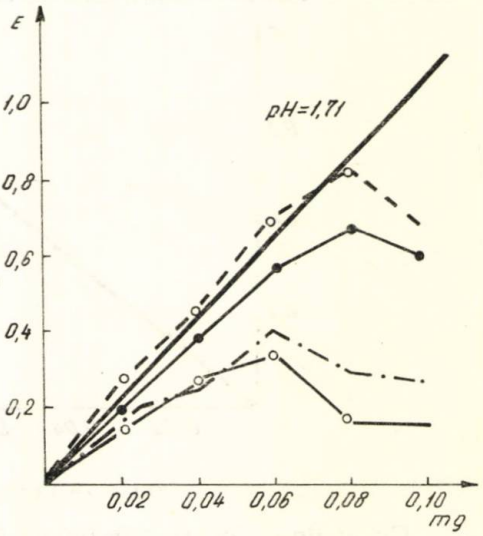



*Fig. 2.* — Curbele de etalonare corespunzătoare diferitelor volume de soluție tampon adăugate (1, 2, 3, 4, 5 ml).

Reziduurile obținute după prelucrarea urinei, atît prin extracție directă, cît și după hidroliză acidă, se solubilizează în 0,5 ml metanol, după care se tratează în aceleași condiții cu probele scării etalon.

*Soluții și reactivi :*

1. Soluție etalon de clordelazin 0,1% în alcool etilic (1 ml conține 1 mg).
2. Soluție apoasă de iodat de potasiu 0,1%.
3. Soluție tampon de pH = 1,71 (se prepară din 50 ml acetat de sodiu 1 N, 55 ml acid clorhidric 1 N și apoi apă pînă la 250 ml).

*Tehnica de lucru.* În cele cinci diluții a scării etalon, precum și în toate probele, se adaugă cîte 0,4 ml iodat de potasiu 0,1%, 5 ml soluție tampon pH = 1,71, și se completează cu apă la semn (25 ml).

Densitatea optică s-a determinat față de un martor preparat din reactivi, în cuve de 1 cm, la Spekol, la 525 nm.

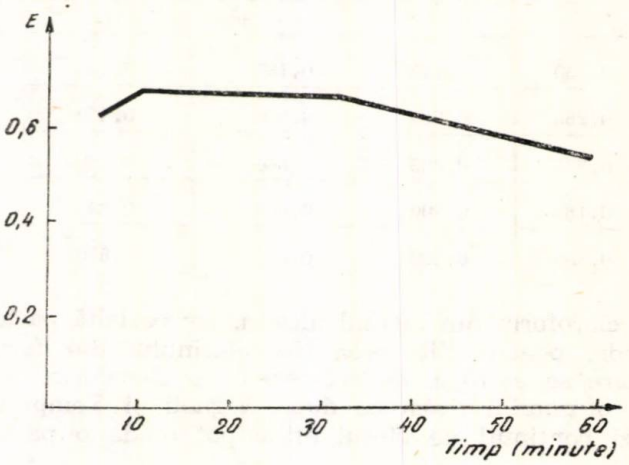



*Fig. 3.* — Dependența de timp a stabilității coloratiei.

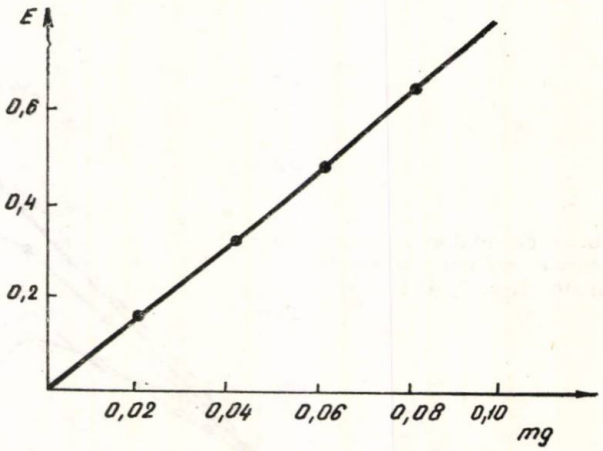



*Fig. 4.* — Curba de etalonare.

Curba de etalonare este redată în fig. 4.

Rezultatele obținute pentru probele de urină analizate sînt prezentate în tabelul III.

Pe baza datelor experimentale și a calculelor efectuate rezultă că în timp de 38 de ore de la ingerare s-a eliminat 9,92% din doza inițială.

## CONCLUZII

În urma unei statistici efectuate la Spitalul de urgență, intoxicațiile cu fenotiazine ocupă locul trei — după cele polimedicamentoase și cu benzodiazepine — în cadrul intoxicațiilor medicamentoase, ceea ce ne-a determinat să abordăm această temă.

*Tabelul III*

| Urină (ml) | Metoda de extracție | Timp de recoltare (ore) | Conc. determ. (media a 5 determinări, mg) | Procente % eliminare din doza ingerată |
|---|---|---|---|---|
| 280 | directă | 10,5 | 0,645 | 1,29 |
| | după hidroliză | | 0,590 | 1,15 |
| 340 | directă | 19 | 0,745 | 1,49 |
| | după hidroliză | | 0,685 | 1,37 |
| 180 | directă | 24 | 0,490 | 0,98 |
| | după hidroliză | | 0,745 | 1,49 |
| 130 | directă | 38 | 0,390 | 0,78 |
| | după hidroliză | | 0,685 | 1,37 |
| | | Total | 4,975 | 9,92 |

Dintre fenotiazine cele mai frecvente intoxicații s-au constatat în cazul clordelazinului (clorpromazinei), fapt ce ne-a determinat să punem la punct o metodă spectrofotometrică în vederea dozării acestuia din materiale biologice provenite de la persoane intoxicate cronic sau acut cu acest medicament.

Metoda instituită este sensibilă, specifică și reproductibilă și, ca urmare, prezintă importanță pentru laboratoarele clinice și de toxicologie, în vederea unei diagnosticări rapide și instituirii unui tratament de urgență.

Rezultatele experimentale obținute confirmă datele din literatura de specialitate care arată că clordelazinul rămîne în organism un timp mai îndelungat.

## BIBLIOGRAFIE


1. BLAZEK J., KRASMER J. — *Čs. Farm.*, 1967, 16, 437.
2. MELLINGER T. F., KEELER C. E. — *J. pharm. Sci.*, 1969, 51.
3. MEUNIER J., VIOSSAT B. — *Ann. pharm. franç.*, 1968, 26, 429.
4. MEUNIER J., VIOSSAT B., LETURIER F., DOUJON P. — *Ann. pharm. franç.*, 1968, 25, 683.
5. EIDEN F., STABHELL H. D. — *Dtsch. Apoteh.-Ztg.*, 1963, 103—121.
6. SPERLING A. R. — *J. pharm. Sci.*, 1967, 56, 98.
7. TOMPSETT S. L. — *Acta pharmacol.*, 1968, *26*, 4, 303—315.
8. TARASIEVICZ M., PUZANOVSKA-TARASIEVICZ H. — *Acta Pol. pharm.*, 1970, *XXVII*, 3, 263.



Articol intrat în redacție la 5.II.1981.

Indicele de clasificare : 615.789—099—07:545.822

## SUMMARY

*Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, T. Stan, Elena Rudăreanu* — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF CHLORDELAZIN IN CLINICAL INTIXICATIONS (NOTE I)

For the determination of chlordelazin in biological material a spectrophotometric method was developed based on chlordelazin oxidation with potassium iodate at pH 1.71, the resulting coloured complex is determined at 525 nm. The method was applied for the determination of urinary chlordelazin, which was extracted directly in basic medium, and by previous extraction by acid hydrolysis, as most of the drug is eliminated in conjugate form.

## РЕЗЮМЕ

*Еуфемия Штефэнеску, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Т. Стан, Елена Рудэряну* — ВКЛАД В ИССЛЕДОВАНИЕ ХЛОРДЕЛАЗИНА ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИНТОКСИКАЦИЯХ (I)

Для дозирования хлорделазина в биологическом материала был разработан спектрофотометрический метод, в основе которого находится окисление хлорделазина иодатом калия при pH 1,27, когда получается цветной комплекс, определяемый при 525 мм. Разработанный метод был применен при исследовании хлорделазина в моче; его изолирование производилось как путем непосредственного выделения в базисную среду, так и путем выделения после предваритеЪьного кислотного гидролиза, имея в виду, что большое количество медикамента выделяется в виде конъюгации.

# Noi forme farmaceutice de aspirină. Studiu farmacodinamic experimental *

**Lucia Murgu, M. Oiță, I. Dogaru**

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie
(disciplină condusă de prof. dr. doc. **D. Dobrescu**)

**REZUMAT** *Pentru realizarea acestor forme farmaceutice cu acid acetilsalicilic s-a pornit de la ideea diminuării incidentelor ulcerigene produse de aspirina obișnuită, ca și de la dorința de a obține o etalare pe o perioadă mai lungă de timp a efectului antiinflamator, sau chiar o potențare a acestuia. În ceea ce privește acțiunea antiinflamatoare, experimentările s-au efectuat pe două tipuri de teste la șobolan, iar pentru acțiunea ulcerigenă a fost folosit tot șobolanul, cu administrare repetată a unor doze medii și mari. Formele farmaceutice cercetate au avut substanța activă microcapsulată cu etilceluloză, polietilenglicol, ca și o asociere cu acid ε-aminocaproic. Studiul s-a făcut comparativ cu acidul acetilsalicilic ca atare și cu aspirina Eurand (microcapsulată cu etilceluloză). S-au dovedit nete îmbunătățiri în sensul dorit, pentru preparatele studiate, comparativ cu aspirina obișnuită.*

*Acidum acetylsalicylicum*

Studiul de față a fost întreprins în scopul realizării unor preparate farmaceutice cu acid acetilsalicilic care să dea satisfacție, nu numai în ceea ce privește cedarea substanței active, și deci cu o cît mai intensă acțiune terapeutică, ci și în privința efectului protector la nivelul mucoasei gastrice. Eventualele îmbunătățiri aduse privesc doar forma farmaceutică, utilizînd ca substanță activă acidul acetilsalicilic existent în comprimatele produse de industria noastră de medicamente.

Această problemă a constituit preocuparea multor cercetători (1, 4, 7), ceea ce a condus la o gamă variată de forme farmaceutice cuprinzînd acid acetilsalicilic. Dintre acestea, aspirina Eurand a fost utilizată de noi în cadrul unui studiu comparativ.

## 1. MATERIAL ȘI METODĂ

În experimentările farmacodinamice s-au folosit forme farmaceutice realizate de noi, cu substanță activă acid acetilsalicilic existent în terapeutică, condiționat în comprimate. S-au preparat trei tipuri de forme farmaceutice :

* Comunicare prezentată la U.S.S.M., Filiala București, Secția de farmacie, în ședința din 13.III.1980

— Acid acetilsalicilic microcapsulat cu 8% etilceluloză. Substanța activă s-a pulverizat pînă la faza micronizată și a fost trecută prin moara coloidală (20—50 μ). Operația de microcapsulare s-a efectuat prin metoda separării de fază, folosindu-se ca solvent ciclohexanul, iar ca adjuvant de consistență butilcauciucul, peretele fiind realizat cu etilceluloză. Substanța activă în acest caz, este prezentă în proporție de 92%.

— Acid acetilsalicilic microcapsulat cu polietilenglicol 6000 în proporție de 1:1. Microcapsularea s-a făcut prin metoda separării de fază, folosindu-se ca perete polimer de PEG 6 000 cu solvent xilenul, astfel încît raportul dintre miez (substanța activă) și perete să fie de 1:1. Deci, produsul conține 50% substanță activă.

— Acid acetilsalicilic în amestec cu acid ε-aminocaproic în proporții egale, fiecare substanță fiind microcapsulată cu 8% etilceluloză. Cele două pulberi au fost amestecate după microcapsulare, deoarece în contact direct formează amestec eutectic. Acidul acetilsalicilic în acest preparat se află în proporție de 42%.

Ca elemente de comparație pentru preparatele noastre s-a utilizat acidul acetilsalicilic ca atare și aspirina Eurand (acid acetilsalicilic microcapsulat cu 8% etilceluloză), preparat al firmei italiene „Eurand".

Cinetica cedării substanței active din aceste preparate, administrate oral, în doză unică, s-a făcut prin studierea efectelor farmacodinamice, respectiv, prin determinarea acțiunii antiinflamatoare. S-au utilizat două tipuri de teste ; testul măsurătorilor pletismometrice, prin producerea inflamației membrului posterior la șobolan (5) cu caolin, și testul peritonitei acute la șobolan (2), obținută prin injectare intraperitoneală de formalină 1%.

Cercetarea biodisponibilității, prin dozarea sanguină a substanței active, va face obiectul unor studii viitoare, în funcție de preparatul farmaceutic realizat, care ne-a dat cele mai bune rezultate, atît în ceea ce privește cinetica cedării, cît și capacitatea de a obține un efect terapeutic cît mai intens, cu fenomene adverse minore.

Capacitatea ulcerigenă a acidului acetilsalicilic din aceste preparate a fost studiată prin experimentări pe șobolani.

### 1.1. *Cinetica cedării substanței active și obținerea efectului terapeutic cel mai intens*

1.1.1. S-a produs inflamația membrului posterior la șobolan, prin injectarea intraplantară a unei suspensii de 1% caolin (0,05 ml). Măsurările volumului membrului posterior s-au efectuat atît inițial, cît și după producerea inflamației, la 1, 2, 3, 6, 8, 24 și 48 de ore. Preparatele farmaceutice au fost administrate prin gavaj, în suspensii preparate cu gumă arabică, în volume egale de 0,5 ml/100 g, și în doze de 25 mg/kilocorp pentru formele de acid acetilsalicilic microcapsulat cu PEG (notat convențional cu 3) și în amestec cu AEAC (ε-aminocaproic, notat convențional cu 4) și în doze de 50 mg/kilocorp pentru acidul acetilsalicilic din comerț (notat convențional cu 1), cel microcapsulat cu etilceluloză (notat convențional cu 2) și pentru formele 3 și 4, ca și aspirina Eurand (notată convențional cu 5). S-au mai testat (pentru formele presupuse mai puțin active) și doze de 100 mg/kilocorp, și anume preparatele 1, 2, 5.

*Tabelul I*

**Evoluţia procesului inflamator-testul pletismometric (valori pletismometrice-diferenţe faţă de iniţial)**

| Substanţa administrată | Doză mg/kilocorp | Timp de testare (ore)/Timp de la administrarea substanţelor | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Iniţial | 1 | 2 | 3/½ | 6/3½ | 8/5½ | 24/21½ | 48/24½ |
| Martori | | 56±1,3 | 10,3±1 | 22±1,3 | 30,2±1,2 | 41,6±1,9 | 60,7±1,6 | 29,7±1,2 | 25,1±1,2 |
| 3 | 25 | 57±1,5 | 9±1,1 | 22±0,9 | 29±1,5<br>p = 0,6 n.s. | 21,1±1,1<br>p < 0,001 | 21,8±1,7<br>p < 0,001 | 24,9±1,7<br>p = 0,05 n.s. | 24,2±1,5<br>p=0,05 n.s. |
| 4 | 25 | 60,1±1 | 15,2±1 | 18,2±1 | 18,3±1,1<br>p < 0,001 | 9,4±0,7<br>p<0,001 | 10,5±0,69<br>p<0,001 | 8±0,73<br>p<0,001 | 4±0,65<br>p<0,001 |
| 1 | 50 | 48±1,1 | 9,8±1 | 27,4±1 | 24,2±1,03<br>p = 0,01 | 31,7±1,4<br>p<0,001 | 29,2±1,3<br>p<0,001 | 27,6±1,4<br>p<0,4 n.s. | 27,4±1,2<br>p < 0,4 n.s. |
| 2 | 50 | 49,6±1 | 8,3±1,2 | 15,8±1 | 24,9±0,91<br>p < 0,02 | 14,2±0,94<br>p < 0,001 | 13,8±1<br>p < 0,001 | 20,7±1,09<br>p < 0,001 | 17,6±1,3<br>p < 0,01 |
| 3 | 50 | 71,3±0,9 | 9,3±1 | 18,6±1 | 32,6±1,5<br>p = 0,05 n.s. | 17,5±1,3<br>p < 0,001 | 13,3±1,25<br>p < 0,001 | 10,8±1,4<br>p < 0,001 | 8,3±1<br>p < 0,001 |
| 4 | 50 | 61,3±0,8 | 11±1,3 | 14,2±1 | 13,5±0,84<br>p < 0,001 | 5,1±0,83<br>p < 0,001 | 7,4±0,87<br>p < 0,001 | 7,5±0,77<br>p < 0,001 | 9,1±0,77<br>p < 0,001 |
| 5 | 50 | 63,9±1 | 8,1±1,1 | 12,5±1 | 13,4±1,15<br>p < 0,001 | 8,4±1,1<br>p < 0,001 | 6,8±1<br>p < 0,001 | 9±1,07<br>p < 0,001 | 6,5±1,02<br>p < 0,001 |
| 1 | 100 | 49±1 | 12±0,08 | 17,6±1 | 12,5±1,1<br>p < 0,001 | 17,6 ± 1,53<br>p < 0,001 | 24,5±1,1<br>p < 0,001 | 26,7±0,96<br>p=0,10 n.s. | 20±1,8<br>p = 0,05 n.s. |
| 2 | 100 | 56,6±1 | 10,4±1 | 19,2±1,1 | 37,3±1,4<br>p = 0,05 n.s. | 23,2±1,4<br>p < 0,001 | 20,4±1,4<br>p < 0,001 | 25,2±1,4<br>p < 0,1 | 23,3±1,6<br>p = 0,5 |
| 5 | 100 | 66±1 | 14,5±1,2 | 18,4±1 | 16±0,8<br>p < 0,001 | 8,9 ±1<br>p < 0,001 | 5,8±0,7<br>p < 0,001 | 9 ±1<br>p < 0,001 | 4,8±1,1<br>p < 0,001 |

Preparatele au fost administrate după 2 ore şi jumătate de la producerea procesului inflamator, pentru a fi siguri că acest proces a apărut la animalele testate şi că el este în evoluţie. Experimentările s-au efectuat pe loturi de 10 şobolani. Rezultatele sînt consemnate în tabelul I şi fig. 1, pentru a evidenţia evoluţia procesului inflamator şi în tabelul II şi fig. 2, cu exprimarea procentuală a procesului inflamator.

*Tabelul II*

**Acţiunea antiinflamatoare (expirare procentuală) (Valorile cu + sau — semnifică diferenţele faţă de acidul acetilsalicilic)**

| Substanţa administrată | Doza mg/kilocorp | Timp de testare (ore) după administrarea substanţei | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1/2 | | 3 şi 1/2 | | 5 şi 1/2 | | 21 şi 1/2 | 45 şi 1/2 |
| 3 | 25 | nesemnificativă | | 49,28 | | 64,08 | | nesemnificativă | nesemnificativă |
| 4 | 25 | 39,4 | | 77,40 | | 82,7 | | 73,06 | 84,06 |
| 1 | 50 | 19,89 | | 23,79 | | 51,89 | | nesemnificativă | nesemnificativă |
| 2 | 50 | —2,35 | 17,54 | +42,07 | 65,86 | +25,37 | 77,26 | 30,30 | 29,88 |
| 3 | 50 | nesemnificativă | | +34,14 | 57,93 | +26,19 | 78,08 | 63,97 | 66,93 |
| 4 | 50 | +35,4 | 55,29 | +63,95 | 87,74 | +35,91 | 87,80 | 74,74 | 63,74 |
| 5 | 50 | +35,73 | 55,62 | +56,01 | 79,80 | +36,90 | 88,79 | 69,69 | 74,10 |
| 1 | 100 | 58,60 | | 57,69 | | 59,63 | | nesemnificativă | nesemnificativă |
| 2 | 100 | nesemnificativă | | —13,46 | 44,23 | +6,76 | 66,99 | nesemnificativă | nesemnificativă |
| 3 | 100 | —11,6 | 47 | +20,91 | 78,60 | +30,81 | 90,44 | 69,69 | 80,87 |

Acţiunea antiinflamatoare a substanţei active din preparatele noastre a mai fost studiată prin producerea peritonitei acute la şobolan cu formalină 1% (1 ml/şobolan i.p.) cu jumătate de oră înainte de administrarea formalinei ; animalele au fost sacrificate după 4 ore de la aceasta, iar lichidul intraperitoneal colectat şi măsurat. S-a lucrat pe loturi de 6 animale, ţinute la post în prealabil. Rezultatele sînt consemnate în tabelul III.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din tabelul I şi fig. 1 se observă evoluţia procesului inflamator, care atinge valoare maximă la 8 ore după producerea inflamaţiei şi începe să scadă la 24 şi, respectiv, 48 de ore.

În cazul animalelor tratate cu acid acetilsalicilic (preparatul 1), procesul inflamator regresează din prima jumătate de oră la doza de 50 mg/kilocorp, cu 6, 9,9 şi 31,5 valori pletismometrice ; atunci cînd procesul inflamator începe să descrească la 24 şi 48 de ore, rezultatele sînt nesemnificative ; la doza de 100 mg/kilocorp, procesul inflamator

este şi mai redus faţă de martori cu 17,7 ; 24 şi 36,2 valori pletismometrice. Reiese deci din tabelul II şi fig. 2 că acţiunea antiinflamatoare este prezentă chiar la jumătate de oră de la administrare, mai intensă pentru doza mare : 58,6%, faţă de 19,89%, progresivă şi intensă la 5 ore şi jumătate, timp la care nu apar diferenţe prea mari între doza de 50 mg/kilocorp şi cea de 100 mg/kilocorp. Aceasta, datorită

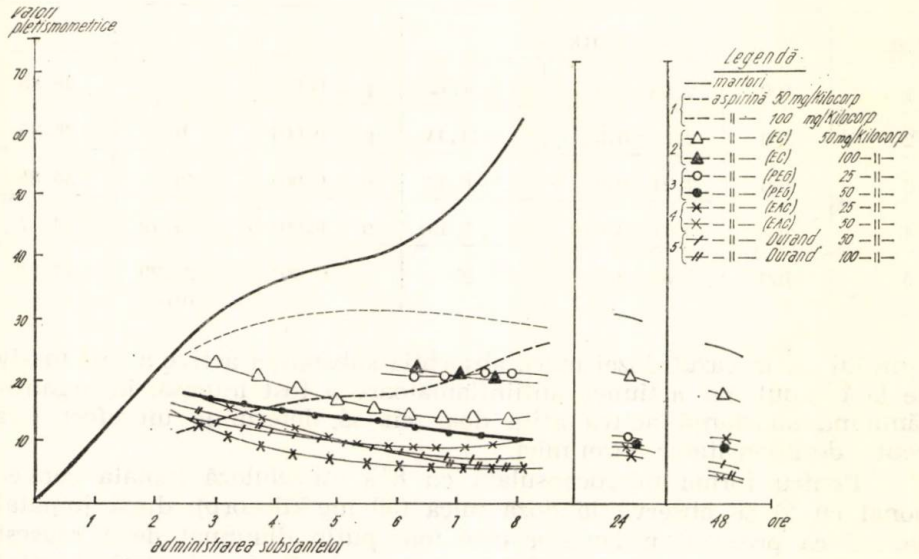



*Fig. 1.* — Evoluţia procesului inflamator.

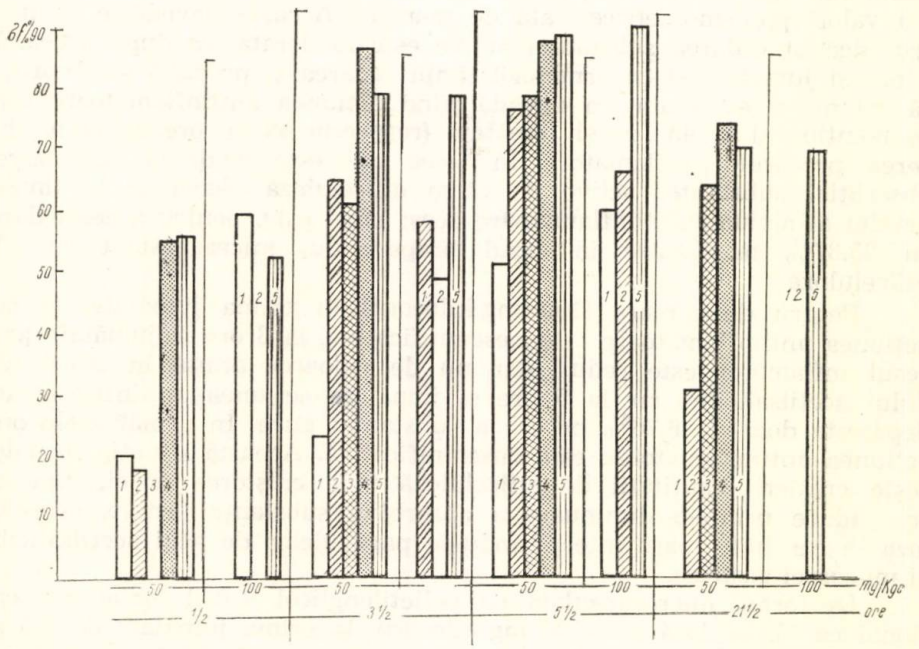



*Fig. 2.* — Acţiunea antiinflamatoare.

*Tabelul III*

**Acțiunea antiinflamatoare (testul peritonită acută) (valorile cu + semnifică diferența față de acidul acetilsalicilic, iar pentru forma 5 și diferența față de forma 2 microcapsulată tot cu etilceluloză)**

| Substanța administrată | Doza mg/kilocorp | Volumul de exsudat în ml (media a 6 animale) | Valorile t și p | | Efect antiinflamator (procente) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Martori | | 3,5 ±0,018 | | | | |
| 1 | 100 | 2,65±0,1 | t = 4,72 | p < 0,001 | | 26,85 |
| 2 | 100 | 2,21±0,02 | t =11,18 | p < 0,001 | + 10 | 36,85 |
| 3 | 100 | 2,21±0,08 | t = 6,58 | p < 0,001 | +10 | 36,85 |
| 4 | 100 | 2,01±0,086 | t = 7,45 | p < 0,001 | +15,72 | 42,57 |
| 5 | 100 | 1,85±0,03 | t = 25 | p < 0,001 | +20,29<br>+10,29 | 47,14 |

faptului că, în cazul dozei mari, absorbția substanței active a fost masivă de la început, iar acțiunea antiinflamatoare a fost intensă, în organism rămînînd substanță activă atîta doar cît să determine un efect terapeutic de intensitatea dozei mici.

Pentru forma microcapsulată cu 8% etilceluloză (notată convențional cu 2) se observă la doză mică (50 mg/kilocorp), după jumătate de oră că procesul inflamator este mai puțin diminuat decît reușește să realizeze acidul acetilsalicilic ; ca atare, la 3 ore și jumătate și la 5 ore și jumătate, ca și la 21 ore și jumătate și 45 de ore și jumătate, reducerea inflamației este pronunțată, respectiv 5,5 ; 27,4 ; 46,9 ; 9 și 7,5 valori pletismometrice, față de martori. Aceasta dovedește că pentru început cedarea substanței active este moderată, ca după aceea, la 3 ore și jumătate și în următorii timpi cedarea și probabil și absorbția să fie mult favorizată, ca dovadă fiind acțiunea antiinflamatoare care se menține și la 45 ore și jumătate (respectiv 48 de ore de la producerea procesului inflamator). În orice caz este evidentă favorizarea absorbției substanței active de către etilceluloză, deoarece la timpul maxim al acțiunii antiinflamatoare acest efect este, pentru aceeași doză, cu 25,37% mai mare în cazul preparatului microcapsulat cu 8% etilceluloză.

Pentru doza mare (100 mg/kilocorp) în prima jumătate de oră acțiunea antiinflamatoare este nesemnificativă, la 3 ore și jumătate procesul inflamator este redus, dar nu de valoarea atinsă în cazul acidului acetilsalicilic, iar la 5 ore și jumătate acțiunea antiinflamatoare depășește doar cu 6,76% pe cea a substanței pure. În următoarele ore, acțiunea antiinflamatoare este nesemnificativă. Această situație se datorește creșterii cantității de etilceluloză prin creșterea dozei, ceea ce se traduce printr-o diminuare a absorbției substanței active, etilceluloza în cantitate mare interpozîndu-se particulelor de acid acetilsalicilic și mucoasei gastrice.

La forma microcapsulată cu polietilenglicol 6 000 (notat convențional cu 3), la doză mică 25 mg/kilocorp, la prima jumătate de oră se observă că acțiunea antiinflamatoare nu este semnificativă, este intensă

însă la 3 ore şi jumătate şi 5 ore şi jumătate — 49,28% şi 64,08% — depăşind la această doză acţiunea antiinflamatoare a acidului acetilsalicilic, la doză mai mare, respectiv la 50 mg/kilocorp (dublă). Observăm că, cedarea substanţei active este nulă în prima jumătate de oră, probabil datorită interpozării polietilenglicolului între particulele de substanţă activă şi mucoasa gastrică, care însă devine favorabilă la 3 ore şi umătate şi 5 ore şi jumătate. Exact aceeaşi situaţie se observă la doză mai mare (50 mg/kilocorp), cînd acţiunea antiinflamatoare la 5 ore şi jumătate depăşeşte cu 26,19% pe cea a acidului acetilsalicilic ca atare. Se constată deci, că în ceea ce priveşte cinetica cedării substanţei active, PEG 6 000 împiedică iniţial absorbţia substanţei active, pentru ca după aceea (la 5 ore şi jumătate) să o favorizeze, acţiunea antiinflamatoare fiind foarte intensă între 3 ore şi jumătate şi 5 ore şi jumătate, cu epuizarea substanţei active (în cazul dozei mici — 25 mg/kilocorp), sau cu menţinerea acţiunii antiinflamatoare (la doză mare — 50 mg/kilocorp) pînă la 48 de ore, ceea ce dovedeşte o cedare totală a substanţei active.

La asocierea acidului acetilsalicilic cu acidul ε-aminocaproic, în proporţii egale, la fiecare formă microcapsulată (notată convenţional cu 4) procesul inflamator este puternic influenţat de la prima jumătate de oră, atît la doza mică (25 mg/kilocorp), cît şi la doză mare (50 mg/kilocorp), respectiv scade procesul inflamator faţă de martori cu 11,9 ; 32,2 ; 50,2 ; 21,7 şi 21,1 valori pletismometrice. Acţiunea antiinflamatoare este puternică încă din prima jumătate de oră şi este maximă la 5 ore şi jumătate. Este interesant de remarcat că la doză mare (50 mg/kilocorp) reducerea procesului inflamator exprimat în valori pletismometrice faţă de matori este de 16,7 ; 36,5 ; 53,3 ; 22,2, valori ce nu depăşesc cu mult pe cele obţinute cu doza mică. Aceasta permite să se deducă acelaşi lucru, ca şi pentru produsul 2 şi anume prezenţa etilcelulozei în cantitate mică permite o cedare bună a substanţei active şi o absorbţie favorizată, dar că în cantitate mare etilceluloza frînează această absorbţie. Acţiunea antiinflamatoare foarte puternică a acestui preparat, cu 35,91% mai mare decît în cazul acidului acetilsalicilic ca atare, la aceeaşi doză (50 mg/kilocorp), ne îndreptăţeşte că credem că, în afara absorbţiei favorizate de etilceluloză, intervine şi acţiunea antiinflamatoare proprie a acidului ε-aminocaproic.

Pentru preparatul Eurand — acid acetilsalicilic microcapsulat cu 3% etilceluloză (notat convenţional cu 5) — se observă o reducere a procesului inflamator faţă de marator cu 16,8 ; 33,2 ; 53,9 ; 20,7 şi 18,6 valori pletismometrice la doza de 50 mg/kilocorp şi cu 14,2 ; 32,7 ; 54,9 ; 20,7 şi 20,3 la doza de 100 mg/kilocorp la respectivii timpi de testare. Aceasta se traduce printr-o acţiune antiinflamatoare intensă de valoarea formei 4 încă din prima jumătate de oră, care devine foarte intensă la 3 ore şi jumătate şi, respectiv, 5 ore şi jumătate cu 56,1% şi 36,9% faţă de acţiunea antiinflamatoare a acidului acetilsalicilic la aceeaşi doză. S-a observat că, prin creşterea dozei nu s-a obţinut o creştere proporţională a acţiunii antiinflamatoare ; aceasta probabil datorită caracterului frînator în absorbţia substanţei active a etilcelulozei, atunci cînd este în cantitate mare.

1.1.2. Pentru a studia preparatele noastre în ceea ce priveşte intensitatea efectului terapeutic în funcţie de cedarea substanţei active, s-a folosit testul peritonitei acute la şobolan. Formele farmaceutice au fost

administrate în doză unică de 100 mg/kilocorp, prin gavaj, cu o jumătate de oră înainte de administrarea formalinei, şi deci cu 4 ore şi jumătate înainte de sacrificarea animalelor cu cloroform. S-a lucrat pe loturi de 6 şobolani.

*Rezultate şi discuţii.* Din rezultatele consemnate în tabelul III reiese proporţionalitatea efectului antiinflamator al preparatelor noastre faţă de acidul acetilsalicilic ca atare, şi de asemenea al aspirinei Eurand.

Se observă aceeaşi situaţie ca şi la primul test (pletismometric), examinat la 5 ore şi jumătate de la administrarea substanţelor : la doza de 50 mg/kilocorp acţiunea antiinflamatoare a formelor 2 şi 3 este egală, reprezentînd un efect de 10 ori mai intens decît la acidul acetilsalicilic ca atare. Deci, microcapsularea cu etilceluloză sau polietilenglicol 6 000, favorizează absorbţia substanţei active. La asocierea acidului acetilsalicilic cu acidul ε -aminocaproic, acţiunea antiinflamatoare creşte în intensitate, reprezentînd un efect cu 15,72% mai mare decît în cazul formei de aspirină ca atare, ceea ce corespunde cu rezultatele testului anterior. Pentru aspirina Eurand, acţiunea antiinflamatoare este aproximativ egală cu cea a formei 4, dar depăşeşte cu 20,29% pe cea din aspirină ca atare şi cu 10,29% a formei noastre, şi ea microcapsulată cu 8% etilceluloză.

### 1.2. *Acţiunea ulcerigenă a preparatelor noastre cu acid acetilsalicilic (6, 7)*

Formele farmaceutice utilizate şi notate convenţional (aşa cum s-a arătat la început) 1, 2, 3, 4, 5 au fost administrate în suspensii orale, în loturi de 6 şobolani, în doze de 100 mg/kilocorp, timp de 7 zile, ca

*Tabelul IV*

**Acţiunea ulcerigenă**

| Substanţa administrată | Doză mg/kilocorp | Nr. zilelor de tratament | Efecte observate | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | a | b | c | d | e |
| 1 | 100 | 7 | 5 | 15 | + | – | – |
| 2 | 100 | 7 | – | 5 | + | – | – |
| 3 | 100 | 7 | 3 | 3 | + | – | – |
| 4 | 100 | 7 | 15 | 2 | ++ | – | – |
| 5 | 100 | 7 | 1 | – | ++ | + | – |
| 1 | 500 | 3 | 10 | 5 | + | + | + |
| 2 | 500 | 3 | 10 | 2 | ++ | – | +++ |
| 3 | 500 | 3 | 5 | 2 | ++ | – | +++ |
| 4 | 500 | 3 | 25 | 1 | + | – | +++ |
| 5 | 500 | 3 | 11 | 1 | ++ | – | +++ |

a = formaţiuni ulcerigene cu perforarea mucoasei (liniar sau circular); b = formaţiuni ulcerigene brunificate, cu aspect circular (∅ < 3 mm); c = formaţiuni ulcerigene punctiforme, notate după intensitatea prezenţei lor cu +; d = mucoasă congestionată; e = conţinut hemoragic prezent

și în doze de 500 mg/kilocorp, timp de 3 zile. Animalele au fost sacrificate prin cloroform, stomacul prelevat și examinat cu lupa. Modul de notare a efectelor observate este arătat în tabelul IV.

*Rezultate și discuții.* Efectele iritante la nivelul mucoasei gastrice la șobolan sînt prezentate pentru toate formele de aspirină, administrate mai multe zile, dar ele variază în intensitate și gravitate. De exemplu, acidul acetilsalicilic ca atare în doză orală de 100 mg/kilocorp, timp de 7 zile, produce formații ulcerigene cu perforarea mucoasei, relativ multe (5), față de formele microcapsulate cu etilceluloză și PEG. Caracterul lor protector se remarcă și în ceea ce privește formațiunile ulcerigene punctiforme, mult diminuate de 5 și, respectiv, 3 față de 15. În forma farmaceutică în care este asociat și acidul ε-aminocaproic, efectul ulcerigen este evident crescut. În cazul preparatului Eurand, întîlnim același efect protector.

La doze mari (500 mg/kilocorp) și la administrări repetate timp de 3 zile, acidul acetilsalicilic crește numărul formațiunilor ulcerigene perforate, fenomen pe care îl întîlnim și la formele cu etilceluloză și PEG, probabil datorită faptului că, prin creșterea concentrațiilor în acești agenți de microcapsulare, absorbția este stagnată, deci crește și timpul de contact dintre acidul acetilsalicilic și mucoasa gastrică. Forma care conține AEAC este evident mai ulcerigenă. Eurand-ul se situează la același nivel cu forma noastră microcapsulată, cu etilceluloză.

## CONCLUZII

A. Microcapsularea acidului acetilsalicilic cu 8% etilceluloză favorizează absorbția substanței active, dar nu în primii timpi de la administrare. Creșterea cantității de etilceluloză stagnează această absorbție.

B. Microcapsularea cu polietilenglicol 6 000 favorizează și mai mult această absorbție, de asemenea, nu în primii timpi de la administrare. Cedarea substanței active este treptată și de durată.

C. Asocierea cu acidul ε-aminocaproic face să crească în intensitate acțiunea antiinflamatoare a aspirinei, probabil și datorită efectelor proprii ale acesteia. Cedarea substanțelor active (ținînd seama că sînt microcapsulate cu 8% etilceluloză) dovedește aceeași constatare ca la punctul 1 ; la timpul maxim al acțiunii antiinflamatoare de 5 ore și jumătate, atît doza mică, cît și doza mare (respectiv, 25 și 50 mg/kilocorp) au valori apropiate, 82,7% și 87,8%, datorită caracterului frenator în absorbția gastrică a etilcelulozei aflate în cantitate mai mare.

D. Aspirina Eurand, ce conține acid acetilsalicilic microcapsulat cu 8% etilceluloză, determină o acțiune antiinflamatoare intensă din primele minute de la administrare : cedarea substanței este progresivă și de durată. Efectul nu crește proporțional cu doza, tot datorită probabil prezenței etilcelulozei în cantitate mai mare.

E. În ceea ce privește acțiunea ulcerigenă, s-a constatat că la doza zilnică (timp de 7 zile) de 100 mg/kilocorp, în administrare orală, formele microcapsulate cu etilceluloză și PEG 6 000 realizează o protecție gastrică, efect care poate fi explicat și prin favorizarea absorbției substanței active și diminuarea timpului de contact cu mucoasa gastrică. Forma ce conține AEAC este puternic ulcerigenă, atît la 100, cît și la

500 mg/kilocorp. La doze mai mari (500 mg/kilocorp), efectul protector nu se mai menţine în cazul etilcelulozei şi al PEG, deoarece diminuînd absorbţia acidului acetilsalicilic, măreşte şi perioada de contact cu mucoasa gastrică.

## BIBLIOGRAFIE


1. ALBU M., CALAFETEANU I., IVANOV V., LĂZĂRESCU AL. — Acidul acetilsalicilic tamponat solubil, *Practica farmaceutică*, Bucureşti, 1978.
2. CALIARI S., ALIFIERI L., GERVASI G. B., SANGIOVANNI M. P., SCROLLINI F. — Pharmacologica properties of the anti-inflammatory agent pyridyl-biphenylyl-acetamide (Diphenyramide), *Arzneimittel Forsch. Drug. Res.* 1977, *II*, 27, 11.
3. COLOT M. şi colab. — Proprietés antiinflamatoires et antiarthritiques de l'isopropyl-2-indolyl-3-pyperidil-3-cetone, *Therapie*, 1973, 28, 775.
4. COOKE A. R. — The role of acid in the patogenesis of aspirin-induced gastrointestinal erosions and hemorrhage, *Amer J. Dig. Dis.*, 1973, 19, 225.
5. DOBRESCU D., CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA — Lucrări practice de farmacodinamie, Caiet de lucrări practice, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1978, p. 172.
6. GHENOIU ORTANSA — Cercetări privind acţiunea aspirinei asupra mucoasei gastrice la reumatici, Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1970.
7. ROWLAND M., RIEGELMAN S., HARRIS A., SHOLKOFF S. P. — Absorbtion kinetics of aspirin in man following rol administration of on aqueous solution, *J. Fharm. Sci.*, 1972, 61, 379.



Articol intrat în redacţie la : 2.II.1981.

Indicele de clasificare : 615.752.34


## SUMMARY


*Lucia Murgu, N. Oiţă, I. Dogaru* — NEW PHARMACEUTICAL FORMS OF ASPIRIN. EXPERIMENTAL PHARMACEUTICAL STUDY

The present study was designed to the finding of new acetylsalicylic acid pharmaceutical forms, in order to lower the incidence of ulcers produced by common aspirin and to extend and even potentiate its antiinflammatory effect. For determining the antiinflammatory action two types of tests were developed in the rat ; the rat was likewise used for study of the ulcerigenic action, following repeated administration of large and medium doses. In the new pharmaceutical forms the active substance was microcapsulated with ethylcellulose, polyethylenglycol and associated with ε-aminocaproic acid. Comparative study with acetylsalicylic acid as such and with Eurand aspirin (microcapsulated with ethylcellulose) showed net improvement of the results desired in the new forms studied.


## РЕЗЮМЕ


*Лучия Мургу, М. Оицэ, И. Догару* — НОВЫЕ АПТЕЧНЫЕ ФОРМЫ АСПИРИНА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ФАРМАКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения соответствующих форм уксусно-салициловой кислоты авторы исходили из положения уменьшения частоты язвенных эпизодов, вызываемых обычным аспирином, а также с желанием получить более длительное его применение в качестве противовоспалительного препарата или даже для его потенцирования. Что же касается противовоспалительного действия, осуществленные при помощи двух типов тестирования и экспериментирования на крысах в отношении язвенного действия аспирина, опыты производились также на крысах, которым повторно вводились средние и большие дозы. В исследованных аптечных формах содержались активные микрокапсулированные этилклеточные препараты: полиэтиленкликол в сочетании с аминокапроновой кислотой. Эти исследования были сравнительными, имея в виду использование салицилоуксусной кислоты как таковой, а также аспирин — «эуран» — микрокапсулированные с применением этилцеллюлозы. Было выраженно доказано поставленную цель, после исследования препараты по сравнению с обычным аспирином.

# Cercetări asupra testării capacității de penetrare a unor baze de unguent emulgatoare

**Gh. Suciu, Aurelia Rub-Saidac, Laurenția Ilea, Maria Șerban**

Disciplina de tehnică farmaceutică, Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

**REZUMAT** *Se efectuează un studiu al capacității de cedare și penetrare a cinci baze de unguente emulgatoare. Pentru aceasta s-au utilizat metode de cedare* în vitro *și* in vivo. *Din analiza rezultatelor reiese că două din bazele luate în studiu (IV și V), datorită bunei lor capacități de penetrare, se pot folosi la prepararea unor unguente cu acțiune sistemică ; celelalte baze se pretează la întreținerea igieno-cosmetică a pielii, datorită ușoarei lor capacități de penetrare. Bazele au fost studiate și din punctul de vedere al comportamentului reologic, determinînd capacitatea de întindere a acestora și curbele de curgere. Acestea evidențiază caracterul gelic al unguentelor, comportarea lor ca sisteme cu o curgere plastică.*

*Unguente*

Formularea și elaborarea unor unguente cosmetice sau medicamentoase implică, drept etapă obligatorie, testarea prealabilă a capacității de penetrare (1, 2, 7).

Preocupați de îmbogățirea și diversificarea acestor forme farmaceutice, am luat în studiu noi formule de baze emulgatoare, care au fost supuse unor teste *in vitro* și *in vivo*.

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru efectuarea cercetărilor s-au elaborat cinci baze de unguente, ale căror compoziții sînt redate în tabelul I.

Testarea *in vitro* a bazelor s-a efectuat prin difuziunea prin membrană semipermeabilă artificială și prin difuziune în gel de agar, după metoda A. Del Pozo (3). În acest scop în fiecare bază de unguent s-a dispersat, ca substanță martor, salicilatul de sodiu, care prin reacția de culoare pe care o dă cu clorura ferică constituie un indicator al intensității penetrării prin gel de agar sau prin membrană artificială. Din valorile difuziunii în gel de agar, exprimate în mm (tabelul II), se remarcă faptul că baza V posedă o foarte bună capacitate de penetrare, adică egală cu cea a martorului (17 mm). O comportare bună arată

*Tabelul I*

**Formulele bazelor de unguente studiate**

*Baza I*

| | |
|---|---|
| Ceară | 1,00 g |
| Alcool cetilstearilic | 4,00 g |
| Alcool cetilic | 8,50 g |
| Vaselină | 5,00 g |
| Lanolină | 3,50 g |
| Propilenglicol | 1,50 g |
| *Tween* 60 | 3,50 g |
| Fenosept sol. 2‰ | 0,50 g |
| Apă la | 100,00 g |

*Baza II*

| | |
|---|---|
| Laurilsulfat de sodiu | 0,75 g |
| Alcool cetilic | 7,50 g |
| Cetaceu | 1,50 g |
| Miristat de izopropil | 1,50 g |
| Monostearat de gliceril | 5,00 g |
| PEG 400 | 3,00 g |
| *Masa estarinum* | 3,75 g |
| Sorbitol | 3,75 g |
| Span 60 | 3,75 g |
| Fenosept sol. 2‰ | 0,50 g |
| Apa la | 100,00 g |

*Baza III*

| | |
|---|---|
| Sorbitol | 15,00 g |
| Propilenglicol | 5,00 g |
| PEG 400 | 10,00 g |
| Monostearat de gliceril | 10,00 g |
| Alcool cetilic | 20,00 g |
| Ceară Lanette | 10,00 g |
| Fenosept sol. 2‰ | 0,50 g |
| Span 60 | 10,00 g |
| Apă la | 100,00 g |

*Baza IV*

| | |
|---|---|
| Bentonită gel 15‰ | 50,00 g |
| Metilceluloză gel 5% | 40,00 g |
| Vaselină | 5,00 g |
| Lanolină | 2,00 g |
| Fenosept sol. 2‰ | 1,00 g |

*Baza V*

| | |
|---|---|
| PEG 1 540 | 10 g |
| Ceară | 2,00 g |
| Cetaceu | 5,00 g |
| Ulei de parafină | 3,00 g |
| Colesterol | 1,00 g |
| Monostearat de gliceril | 5,00 g |
| Miristat de izopropil | 2,00 g |
| Vaselină | 20,00 g |
| *Tween* 60 | 12,00 g |
| Fenosept sol. 2‰ | 0,50 g |
| Apă la | 100,00 g |

bazele IV, urmate de I, II şi III, care se situează la acelaşi nivel de cedare (14,5 mm).

Pentru verificarea şi întregirea datelor obţinute prin testul menţionat s-a procedat la stabilirea gradului de cedare a bazelor de unguente, utilizînd dializa prin membrană semipermeabilă (4). Transferul prin membrană s-a efectuat în tuburi de sticlă de 4 cm diametru şi 20 cm lungime, la temperatura de 37°C. S-au recoltat probe din dializat la diferite intervale de timp şi s-a determinat cantitativ, fotometric, salicilatul de sodiu la 500 mm la Spekol, în cuva de 1 cm, folosind ca reactiv de culoare $FeCl_3$. Cantitatea de salicilat de sodiu difuzată în timp a fost exprimată procentual şi reprezentată în graficul din figura 1.

*Tabelul II*

**Difuziunea în gel de agar a salicilatului de sodiu din baze**

| Proba | Penetraţia în gel de agar după 4 ore (mm) |
|---|---|
| Martor | 17 |
| Baza I | 14,5 |
| Baza II | 14,5 |
| Baza III | 14 |
| Baza IV | 15,5 |
| Baza V | 17 |

Din analiza datelor se poate observa că nivelurile de cedare cele

mai înalte le oferă bazele IV şi V. După cum se remarcă din figura 1, unguentul V în primele 15 minute de difuziune atinge un nivel de cedare de 34% şi creşte progresiv, atingînd după 60 de minute aproximativ 65%. Baza IV posedă şi ea o bună capacitate de penetrare, rata cedării

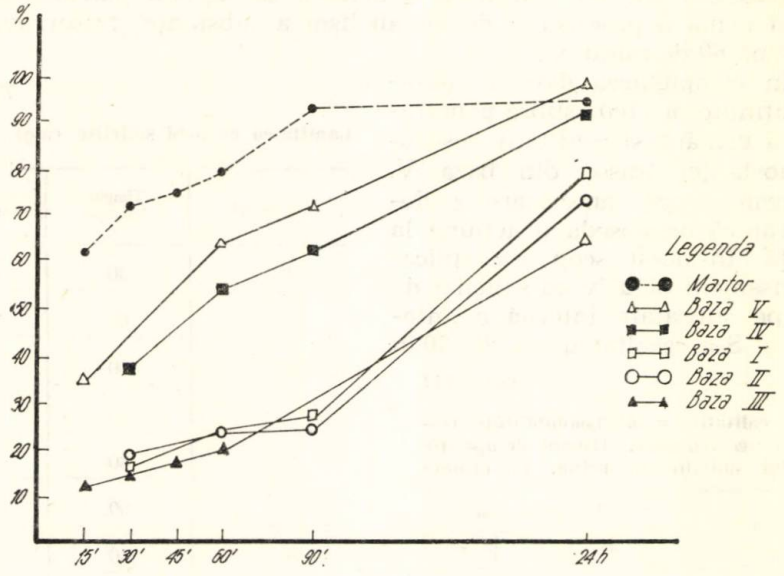



*Fig. 1.* — Difuziunea prin membrana salicilatului de sodiu din bazele de unguente.

se ridică la 32% în primele 15 minute, iar după 60 de minute depăşeşte 50%.

Urmărind în continuare alura curbelor celorlalte trei baze de unguente (I, II, III), se observă că ele posedă o capacitate de penetrare sensibil egală şi de intensitate mult mai mică decît bazele IV şi V ; baza III are cea mai mică rată de cedare.

Din interpretarea celui de-al doilea test al capacităţii de penetrare *in vitro* reiese că datele obţinute se sincronizează cu cele, ale difuziunii în gel de agar, oferind unele indicii asupra destinaţiei bazelor.

Deoarece testele *in vitro* furnizează date orientative, care nu întotdeauna sînt în totalitate superpozabile rezultatelor obţinute la aplicarea directă, s-au efectuat teste *in vivo*, pe voluntari, asupra biodisponibilităţii bazelor, cu ajutorul unor substanţe trasor. În acest scop s-a aplicat, pe o suprafaţă delimitată de piele a părţii anterioare a antebraţului, o cantitate determinată de unguent, în care s-a încorporat, ca substanţă trasor, salicilatul de metil. Pentru aceasta s-a făcut un pansament ocluziv, bandajînd braţul cu o folie de polietilenă şi cu tifon. La intervale de timp de 30, 60 şi 90 de minute s-au recoltat probe de urină, din care s-a pus în evidenţă produsul de metabolism, acidul salicilic. Probele de urină s-au acidulat cu $H_2SO_4$ diluat, s-au extras apoi, cu eter şi au fost îndepărtate urmele de apă cu sulfat de sodiu sioc. Reziduul rezultat în urma evaporării eterului a fost dizolvat în apă distilată şi s-a spotulat pe o rondelă de hîrtie de filtru, pe care s-a spotulat în paralel şi martorul. Timpul de apariţie a acidului salicilic în urină este înscris în tabelul III.

Datele experimentale de evidenţiere calitativă a acidului salicilic în urină subliniază din nou calităţile penetrante ale bazelor V, IV, din care substanţa trasor îşi face apariţia în urină la 30 de minute de la aplicarea pansamentului ocluziv.

Bazele I, II, III manifestă o acţiune de uşoară pătrundere, apariţia în urină a produsului de metabolism a substanţei trasor avînd loc abia după 60 de minute.

În completarea datelor calitative obţinute *in vivo* asupra penetraţiei, s-a urmărit şi cantitativ resorbţia substanţei trasor din baza V, care prin testele anterioare a demonstrat că ar poseda o acţiune la distanţă. În acest scop s-a aplicat un pansament ocluziv cu salicilat de metil pe suprafaţa internă a antebraţului. S-a recoltat urina din 30 în 30 de minute şi s-a dozat fotometric cantitatea de acid salicilic existentă în urină. Datele asupra cantităţii de acid salicilic eliminate sînt redate în tabelul IV.

*Tabelul III*

**Testarea calitativă a biodisponibilităţii trasorului *in vivo* din baze. Timpul de apariţie a acidului salicilic în urină, în minute**

| Proba | Timpul de apariţie | | |
|---|---|---|---|
| | 30 | 60 | 90 |
| Baza I | — | + | + |
| Baza II | — | ++ | ++ |
| Baza III | — | + | + |
| Baza IV | + | + | + |
| Baza V | ++ | ++ | ++ |

*Tabelul IV*

**Cantitatea de acid salicilic (mg) eliminată**

| Voluntari | Timpul (minute) | Cantitatea eliminată |
|---|---|---|
| 1 | 30 | 693,75 |
| | 60 | 1 600 |
| 2 | 30 | — |
| | 60 | 575 |
| 3 | 30 | — |
| | 60 | 287,5 |
| 4 | 30 | — |
| | 60 | 1 862 |
| 5 | 30 | — |
| | 60 | 1 062,5 |
| 6 | 30 | 637,5 |
| | 60 | 2 512,5 |

Deşi cantităţile de acid salicilic eliminate sînt mici, este de apreciat faptul că produsul de metabolism se poate decela cantitativ în urină chiar la 30 minute, ceea ce denotă că această bază asigură penetraţia şi cedarea rapidă a substanţei.

Din punct de vedere reologic, bazele au fost caracterizate prin capacitatea de întindere şi curbele de curgere care s-au determinat la preparare şi după diferite intervale de timp.

Reprezentarea grafică a valorilor extensiometrice sînt redate în graficul din figura 2, din care se poate observa capacitatea foarte bună de etalare a bazelor I, II, IV, V. Prin conservare, acestea suferă modificări, în sensul scăderii valorilor extensiometrice, care nu afectează capacitatea lor de etalonare pe tegumente. Se impune însă conservarea lor în tuburi bine închise.

Curbele de curgere ale bazelor s-au efectuat cu vîscozimetrul rotaţional Rheotest. Reogramele bazelor sînt reprezentate în graficele din

figurile 3—5. Din acestea reiese caracterul gelic al bazelor de unguente, comportarea lor ca sisteme plastice. Suprafeţele de histereză relevă caracterul tixotrop, mai mult sau mai puţin accentuat, care permite stabilirea în timp a structurii gelice a bazelor.

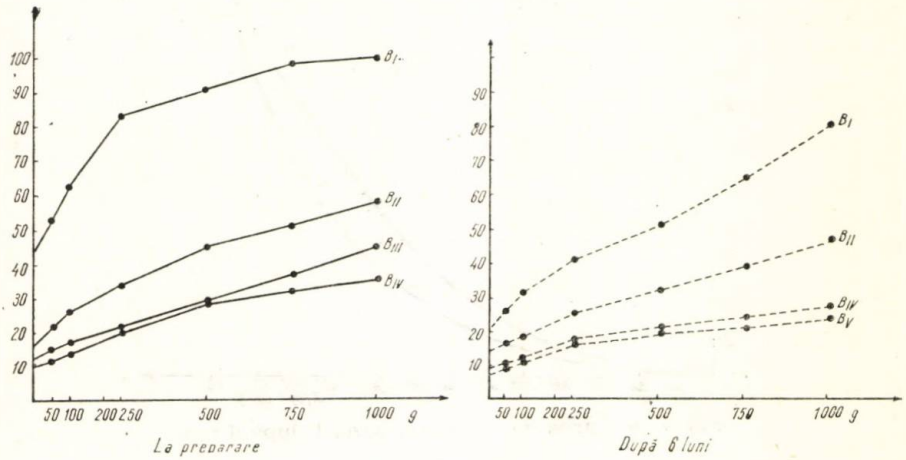



*Fig. 2.* — Capacitatea de întindere a bazelor.

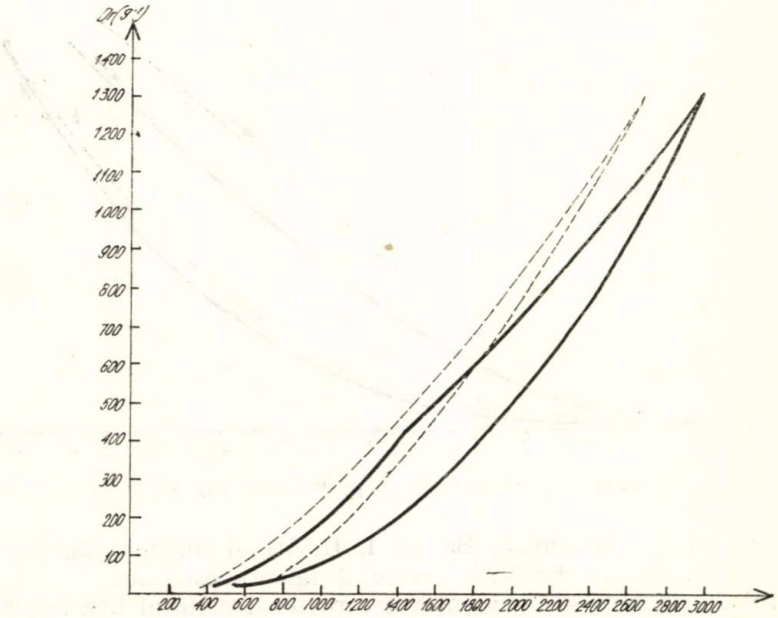



*Fig. 3.* — Curba de curgere a bazei I la preparare *(a)* şi după i lună *(b)*.

## CONCLUZII

1. Din analiza globală a rezultatelor testărilor *in vitro* şi *in vivo*, utilizate la stabilirea capacităţii de cedare şi penetrare a bazelor, se poate aprecia că bazele V şi IV se pretează pentru prepararea unor

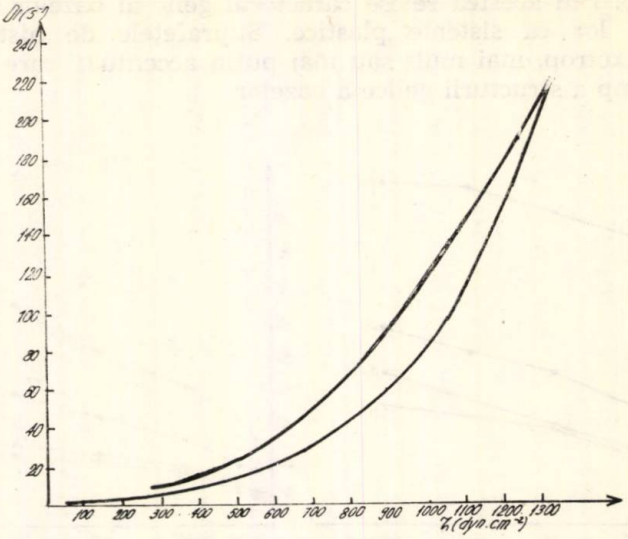



*Fig. 4.* — Curba de curgere a bazei I după 6 luni.

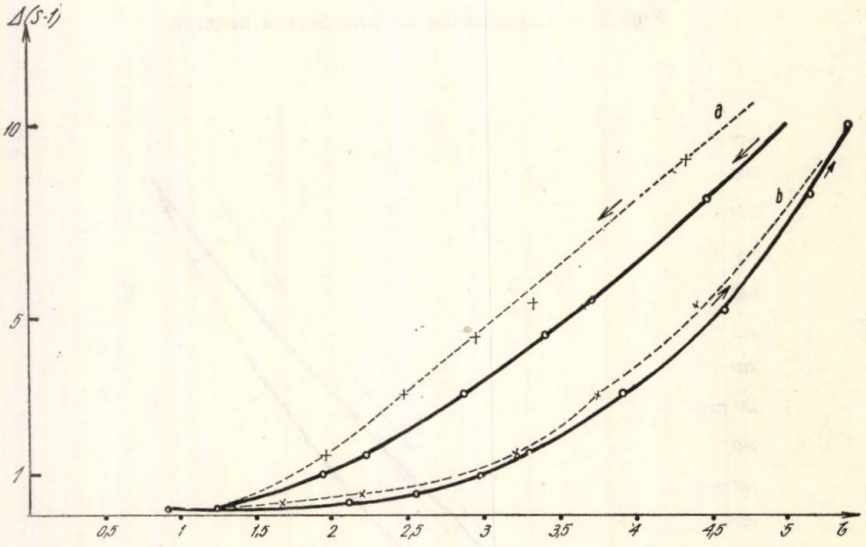



*Fig. 5.* — Curba de curgere a bazei V la prepararea *(a)* şi după 6 luni *(b)*.

unguente cu acţiune sistemică. Bazele I, II, III, datorită uşoarei capacităţi de cedare, pot fi destinate scopului igieno-cosmetic.

2. Probele de reologie evidenţiază caracterul gelic al bazelor, comportarea lor ca sisteme cu ungere plastică.

## BIBLIOGRAFIE

1. BARRY L. R., BARRIE C. F. — *Austral. J. Hosp. Pharm.*, 1976, *6*, 1, 7.
2. CIOCĂNELEA V., ROŞU E., RUB-SAIDAC AURELIA, BAN. I. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, 1, 3.
3. DEL POZO A., CAMELI J. — *Galenica Acta*, 1953, 6, 193.

4. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E. — Galenisches Praktikum, 1959, Stuttgart.
5. RUB-SAIDAC AURELIA, BUGNARIU OTILIA, FILIPAȘ VIORICA, CUCU-CABADAEF LIDIA, POP L., FĂGĂRĂȘAN E. — *Farmacia (Buc.)*, 1979, *XXVII*, 1, 13.
6. RUB-SAIDAC AURELIA, FILIPAȘ VIORICA, BUGNARIU OTILIA, POP CORNELIA. BĂLOSU PERSIDA, IANCU M. — *Farmacia Buc.*, 1979, *XXVII*, 1, 25.
7. WOOD J. A., RISING W., NATHAN A. H. — *J. Farm. Sci.*, 1962, *51*, 7, 668—677.

Articol intrat în redacție la 29.IV.1980. Indicele de clasificare : 615.415.7

SUMMARY

*Gh. Suciu, Aurelia Rub-Saidac, Laurenția Ilea, Maria Șerban* — TESTING THE PENETRATION CAPACITY OF SOME EMULSIVE OINTMENT BASES

A study was carried out on the cession and penetration capacity of five emulsive ointment bases, using both the *in vitro* and *in vivo* cession methods. Owing to their good penetration capacity, two of the bases studied (IV and V) may be used for the preparation of ointments with a systemic action. The others bases may be recommended for cosmetics in view of their slight penetration capacity. The bases were also studied from the viewpoint of their rheologic behaviour, determining their spreading capacity and flow curves. This suggests the gel character of the ointments and their behaviour as systems with plastic flow.

РЕЗЮМЕ

*Г. Сучиу, Аурелия Руб-Сайдак, Лауренция Иля, Мария Шербан* — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ТЕСТИРОВАНИЯ СВОЙСТЫ ПРОНИЦАНИЯ НЕКОТОРЫХ ОСНОВАНИЙ ЭМУЛЬГИРОВАННЫХ МАЗЕЙ

Авторы исследовали способность утраты и проникновения 5 оснований эмульгирующих мазей. Для этого они пользовались методами утраты ин витро и ин виво; — из полученных результатов следует что 2 исследованные основания (IV и V) — в результате своей способности проникновения могут быть испоьзованы для приготовления мазей, обладающих системным действием. Остальные же основания могут быть использованы для применения в качестве косметического гигиенического содержания кожи в результате их легкого приникновения через кожу. Эти основания были исследованы также с точки зрения реологических свойств, определяющих их способность и пригающих им способность проникновения. Эти признаки указывают на гелевый характер мазей и на их возможность использования в классических целях.

---

# REFERATE

O NOUĂ PROPUNERE PENTRU CONSERVAREA PICĂTURILOR DE OCHI, **W. Wozniak-Parnowska, L. Krowczynski,** Pharmacy Internat., 1981, 2, 4, 91—94

În afara condițiilor de asepsie, de un mare interes este conservarea soluțiilor oftalmice, pentru a evita contaminarea cu diverse microorganisme, în special *Pseudomonas aeruginosa*, care poate leza corneea și chiar să producă orbirea.

În experimentele autorilor s-au folosit mai mulți conservanți. Tiomersalul, bronopolul și alcoolul feniletilic sînt active față de bacteriile gramnegative, iar față de cele grampozitive rezultate bune se obțin cu compuși de mercur, benzalconiu și clorhexidin, ultimele două avînd o acțiune rapidă.

Autorii folosesc efectul sinergic al unui amestec de doi compuși, dintre care unul este bactericid (clorhexidin și benzalconiu), sau un compus capabil să modifice permeabilitatea peretelui celular microbian și astfel ușurează pătrunderea substanței antimicrobiene (bronopol sau alcool feniletilic). În felul acesta activitatea antimicrobiană are loc în 10—15 minute. S-a observat că *Pseudomonas aeruginosa* dezvoltă rezistență mult mai greu la amestecuri de conservanți. În articol sînt indicate concentrațiile amestecurilor de conservanți utilizați în scopul conservării picăturilor de ochi și prevenirea contaminărilor.

S-a studiat și compatibilitatea conservanților cu diverse medicamente și adjuvanți. De asemenea, s-a studiat compatibilitatea cu metilceluloză, hidroxietilceluloză și alcool polivinilic.

Metodele elaborate de autori pentru prepararea soluțiilor oftalmice vor fi fi publicate în noua ediție a farmacopeei polone.

*I. Popa*

INTERACȚIUNI ALE MEDICAMENTELOR, **Tomas Laubinger-Jorks** și **Regina Lönecke,** Dtsch. Apoth. Ztg., 1981, 121, 16, 839—841

Lucrarea, în afara unor considerații de ordin general, cuprinde un tabel pentru farmaciștii de oficină. Tabelul s-a elaborat pe baza unor surse din literatură. El este întocmit pe grupe de substanțe, avînd indicații privitoare la sinergismul și diminuarea acțiunii unor medicamente prin asociere. De asemenea, sînt unele indicații privind mecanismul interacțiunii în cursul absorbției, difuziunii, a metabolismului, a eliminării sau la nivelul receptorului.

*I. Popa*

ELABORAREA RAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI. STRATEGIE ȘI TACTICĂ, **Uwe Femfert,** Dtsch. Apoth. Ztg., 1981, 121, 16, 815—823

Pentru proiectarea unui medicament trebuie să se facă distincția între strategia determinării producerii și tactica determinării optimizării. Abordarea strategiei pentru obținerea de compuși este fie empirică, semiempirică sau mai rațională. Tactica exploatării schițării (proiectării) compușilor implică modificări moleculare. În acest scop se urmărește obținerea de substanțe cu înaltă activitate sau compuși cu limită de siguranță îmbunătățită.

Relații de activitate structurală cantitativă au fost studiate în ultimul deceniu ca avansuri de prevenire pentru elaborarea medicamentului. Aceasta se bazează pe existența corelațiilor între unii parametri și activitatea biologică în seria de compuși congeneri. Deoarece activitatea biologică a compușilor este frecvent o funcție de mai mulți parametri, aceștia sînt folosiți pentru metoda statistică a analizelor multiple de regresie. Elaborarea proiectării medicamentului, prin intermediul computerului, face cercetarea farmaceutică mai afirmativă și mai puțin empirică.

*I. Popa*

# Determinarea umidității la diferite forme farmaceutice prin R.M.N. în impulsuri

**Denisa Mihele, St. Tămășdan**

Facultatea de farmacie — București

**REZUMAT** *S-a urmărit introducerea metodei R.M.N. în impulsuri pentru determinarea umidității la produsele farmaceutice. Determinările au fost efectuate cu ajutorul spectrometrului de R.M.N. în impulsuri AREMI-78, construit la IFIN-București. Prin metoda R.M.N. în impulsuri determinările se efectuează rapid (sub 1 minut), necesită o cantitate mică de substanță și sînt nedestructive, substanța de analizat rămînînd cu aceleași proprietăți (inclusiv umiditatea) după măsurare, putînd fi supusă în continuare altor teste. Datorită rapidității determinării, metoda poate fi utilizată pentru optimizarea procesului tehnologic al comprimării și asigurarea calității unor forme farmaceutice a căror conservabilitate este direct influențată de umiditate.*

*Forme medicamentoase*
*Rezonanță magnetică musculară*
*Păstrarea medicamentelor*

În lucrări anterioare (3, 5) s-a pus la punct determinarea umidității prin metoda rapidă și nedestructivă a rezonanței magnetice nucleare în impulsuri.

În lucrarea de față ne-am propus să introducem această metodă pentru determinarea umidității la produsele farmaceutice.

Se știe că determinarea umidității la produsele farmaceutice este foarte importantă deoarece poate influența nu numai conservabilitatea, ci și procesul tehnologic de fabricație.

Dintre toate metodele de determinare a umidității concepute pînă în prezent, se pare că metoda rezonanței este cea mai rapidă și nedestructivă.

## PRINCIPIUL METODEI

Se bazează pe faptul că apa conține în moleculă nuclee de hidrogen care sînt paramagnetice (au moment magnetic și moment cinetic propriu). Substanța de studiat se așază într-un cîmp magnetic static puternic.

Nucleele paramagnetice (protonii) se orientează în cîmpul magnetic exterior și apare o magnetizare a probei.

Cu ajutorul unei bobine care înconjură proba, se aplică un cîmp de radiofrecvență. Se constată că la frecvența dată, care depinde de cîmpul magnetic aplicat și de raportul giromagnetic al protonilor, în bobine de radiofrecvență se induce un semnal electric. Acesta este proporțional, printre altele, cu numărul de nuclee paramagnetice, deci cu numărul atomilor de hidrogen din probă.

Dacă proba solidă nu are atomi de hidrogen în compoziție, se măsoară umiditatea absolută ; dacă proba posedă atomi de hidrogen, se poate separa ușor contribuția hidrogenului din apă din cea a hidrogenului solid, datorită timpilor de relaxare diferiți. Semnalul produs de atomii de hidrogen aflați în stare solidă este foarte scurt (cel mult 100 μs), față de semnalul produs din hidrogenul din apă, care este de cca 0,1 μs.

Măsurînd semnalul la 200 μs de la momentul inițial, el va fi proporțional numai cu umiditatea.

Amplitudinea semnalului după un impuls de radiofrecvență este dată de formula :

$$S = KNo \frac{1}{T} \sin \alpha \qquad (1)$$

unde K : este o constantă a aparatului
No : numărul de protoni din probă
T : temperatura în grade Kelvin
sin α : unghiul de rotație dat de impulsul de radiofrecvență, pentru $\alpha = 90^\circ$, sin $\alpha = 1$.

## APARATURĂ FOLOSITĂ

Pentru efectuarea determinărilor s-a utilizat spectrometrul de R.M.N. în impulsuri AREMI-78 construit de Institutul de fizică și inginerie nucleară București.

Caracteristicile tehnice principale ale instalației sînt următoarele : frecvența de lucru : 25 MHz ; lungimea impulsului de 90° într-o bobină cu volum de 1 $cm^3$ : 2 μs ; sensibilitatea receptorului : 1 μV, la un raport semnal/zgomot = 1 ; aparatul conține un acumulator de date cu 16 adrese ; rezultatele apar pe un sistem de afișaj cu 5 cifre.

Programatorul aparatului conține 6 programe diferite. Pentru determinarea umidității folosim programul 1, care înregistrează la adresa 0 linia de nul a aparatului și la adresa 1 valoarea totală a semnalului.

Făcînd diferența celor două numere, înmulțind-o cu o constantă care depinde de amplificarea aparatului și raportînd-o la greutatea probei se obține umiditatea în procente.

$$U\% = \frac{(S_1 - S_0) K}{G} \times 100 \qquad (2)$$

unde : $S_1$ = numărul de la adresa 1
$S_0$ = numărul de la adresa 0
K = constantă care depinde de amplificarea folosită
G = greutatea probei în mg.

S-a ridicat curba de etalonare a aparatului, pentru apă valorile fiind cuprinse între 1÷300 mg. Am ales aceste valori largi pentru a putea măsura o varietate cît mai mare de produse farmaceutice, cu conținut mai mic sau mai mare de apă.

Pentru a putea acoperi o gamă de valori de peste două ordine de mărime, a trebuit să lucrăm la 4 amplificări diferite (20, 50, 100, 200).

Rezultatele sînt trecute în tabelul I.

Se constată că aparaul se comportă linear, obținînd drepte pe toate amplificările lucrate (fig. 1). Folosind metoda celor mai mici pătrate s-a calculat panta celor 4 drepte din care se determină formulele de calcul ale umidității pentru cele 4 amplificări (3, a, b, c, d).

*Tabelul I*

**Date experimentale pentru curbele de etalonare ale apei**

| mg apă | Semnal | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Amplificare | | | |
| | 20 | 50 | 100 | 200 |
| 11,5 | — | 3 | 26 | 77 |
| 32,6 | 16 | 44 | 122 | 309 |
| 87,0 | 64 | 133 | 368 | 948 |
| 105,7 | 75 | 166 | 466 | 1 180 |
| 127,7 | 95 | 208 | 581 | — |
| 139,2 | 101 | 226 | 636 | — |
| 156,9 | 118 | 260 | 736 | — |
| 160,7 | 124 | 272 | 769 | — |
| 163,9 | 124 | 275 | 774 | — |
| 206,9 | 162 | 358 | 1 013 | — |

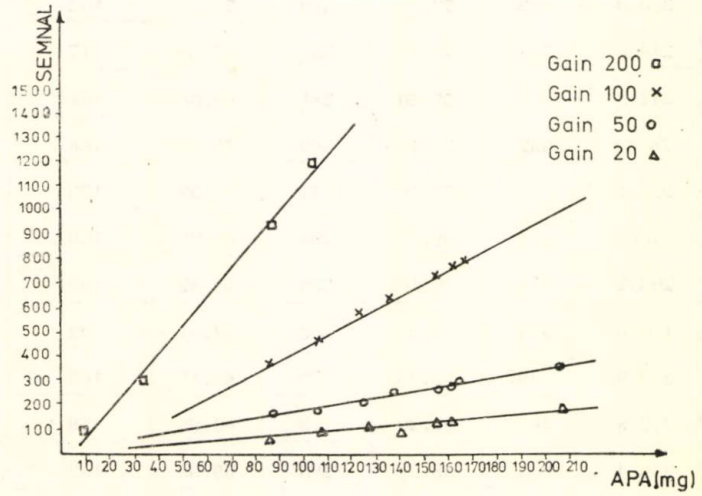



*Fig. 1.* — Curbele de etalonare pentru apă.

Q (mg) = 13,3487 + 1,206 × S pentru amplificarea 20 (3 a)
Q (mg) = 10,92 + 0,557 × S pentru amplificarea 50 (b)
Q (mg) = 19,491 + 0,185 × S pentru amplificarea 100 (c)
Q (mg) = 5 ,55 + 0,085 × S pentru amplificarea 200 (d)
în care : S = semnalul dat de aparat.

După ridicarea curbelor etalon și stabilirea formulelor de calcul, s-a trecut la determinarea umidității la cîteva forme farmaceutice și am avut în vedere, în primul rînd, formele a căror conservabilitate este direct influențată de cantitatea de apă.

Astfel am determinat umiditatea la capsulele gelatinoase elastice preparate după următoarele formule (4) :

| | I | II |
|---|---|---|
| Gelatină | 25 | 23 |
| Glycerolum | 50 | 45 |
| Aqua | 25 | 32 |

La aceste formule am variat conținutul în apă (tabelul II), știut fiind faptul că o cantitate de apă prea mare duce la mucegăirea acestora, iar o cantitate prea mică, la uscare și crăpare. În continuare s-a urmărit variația umidității pe un interval de aproximativ 45 de zile, constatînd că toate aceste produse pierd brusc o cantitate mare de apă în primele 3 zile, apoi această pierdere este mai lentă (fig. 2). Determinările efectuate fiind foarte numeroase, vom reda în tabele și figuri numai valorile cele mai semnificative.

*Tabelul II*

**Determinarea umidității prin R.M.N. în impulsuri la capsule gelatinoase**

| Nr. probei | Amplificarea 100 | | | Amplificarea 50 | | Amplificarea 20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G (mg) | Semnal | U% | Semnal | U% | Semnal | U% |
| 1. | 220,6 | 830 | 78,66 | 293 | 78,89 | 133 | 78,39 |
| 2. | 249,0 | 938 | 77,74 | 331 | 78,38 | 149 | 77,16 |
| 3. | 250,0 | 883 | 73,13 | 310 | 73,3 | 142 | 73,41 |
| 4. | 214,0 | 738 | 73,14 | 261 | 72,90 | 117 | 72,14 |
| 5. | 242,3 | 801 | 69,20 | 281 | 69,06 | 128 | 68,90 |
| 6. | 288,8 | 1 052 | 74,13 | 369 | 73,34 | 166 | 73,59 |
| 7. | 226,6 | 773 | 71,19 | 271 | 71,39 | 123 | 71,02 |
| 8. | 210,6 | 681 | 69,07 | 238 | 68,09 | 109 | 68,44 |
| 9. | 206,2 | 676 | 70,10 | 239 | 69,82 | 109 | 69,90 |
| 10. | 133,6 | 574 | 64,91 | 203 | 64,01 | 92 | 63,91 |
| 11. | 342,9 | 1 067 | 63,25 | 375 | 63,1 | 169 | 63 |
| 12. | 212,8 | 481 | 61,20 | 213 | 60,99 | 79 | 61,31 |
| 13. | 248,4 | 820 | 68,92 | 290 | 69,38 | 132 | 69,14 |
| 14. | 212,8 | 642 | 63,4 | 221 | 62,94 | 99 | 62,09 |
| 15. | 205,2 | 559 | 59,89 | 200 | 59,38 | 92 | 60,30 |
| 16. | 177,5 | 477 | 60,19 | 171 | 59,78 | 77 | 59,57 |
| 17. | 329,3 | 965 | 60,13 | 340 | 60,79 | 154 | 60,17 |
| 18. | 333,4 | 1 003 | 61,50 | 353 | 62,21 | 161 | 61,95 |
| 19. | 267,0 | 743 | 58,64 | 263 | 58,20 | 118 | 57,90 |
| 20. | 270,4 | 708 | 55,64 | 250 | 55,50 | 113 | 55,08 |

Avînd în vedere același scop de introducere a metodei R.M.N. în impulsuri pentru determinarea umidității la produsele farmaceutice, în continuare am luat în studiu mucilagiul de gumă arabică și gumă

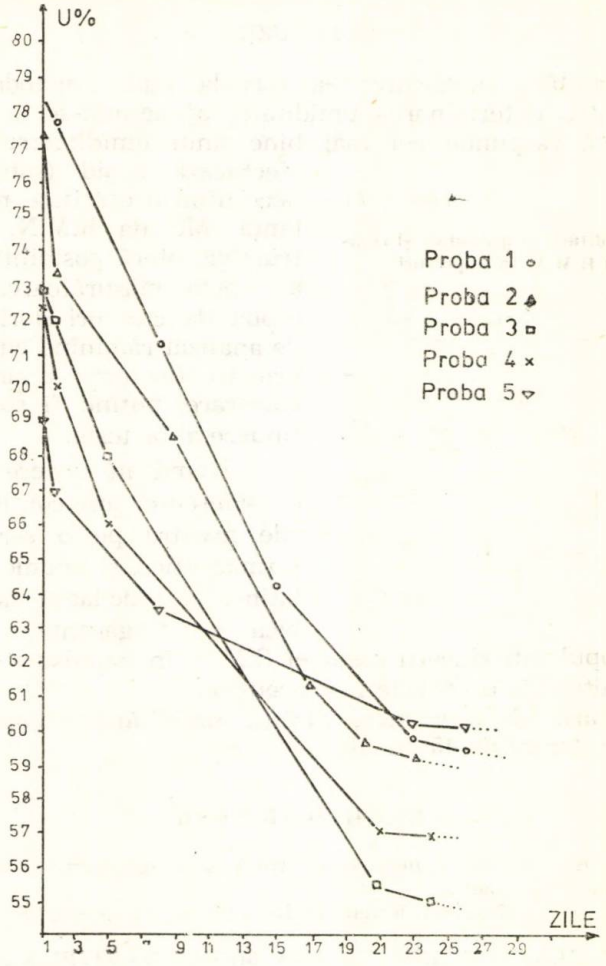



*Fig. 2.* — Variația cantității de apă la capsulele gelatinoase în funcție de timp.

*Tabelul III*

**Determinarea umidității prin R.M.N. în impulsuri la mucilagiul de gumă arabică și tragacantă**

| Produs | Amplificare 100 | | | Amplificare 50 | | Amplificare 20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G(mg) | S | $\bar{U}$% | S | $\bar{U}$% | S | $\bar{U}$% |
| Mucilagiu de gumă arabică | 231,8 | 827 | 74,32 | 290 | 74,35 | 135 | 74,09 |
| D.S. | | | ±0,023 | | ±0,041 | | ±0,010 |
| Mucilagiu de gumă tragacantă | 511,7 | 2 025 | 77,25 | 695 | 77,74 | 320 | 77,65 |
| D.S. | | | ±0,103 | | ±0,083 | | ±0,053 |

tragacantă (tabelul II), preparate conform F.R. IX (10), şi o serie de granulate şi comprimate efectuate în cadrul laboratorului de microproducţie al Facultăţii de farmacie, Bucureşti.

## CONCLUZII

Prin cercetări anterioare s-a pus la punct metoda R.M.N. în impulsuri pentru determinarea umidităţii, ajungîndu-se la concluzia că această metodă răspunde cel mai bine unui umidimetru ; analiza se efectuează rapid (sub un minut), necesitînd o cantitate mică de substanţă. Metoda R.M.N. fiind nedestructivă, oferă posibilitatea unică de a repeta măsurătoarea pe aceeaşi probă de cîte ori dorim, substanţa de analizat rămînînd cu aceleaşi proprietăţi (inclusiv umiditatea) după măsurare, putînd fi supusă în continuare altor teste.

*Tabelul IV*

**Determinarea umidităţii la granulate şi comprimate prin R.M.N. în impulsuri**

| Produs | Amplificare 200 | | |
|---|---|---|---|
| | G (mg) | S | U% |
| Granulate de chinidină | 249,0 | 50 | 3,94 |
| D.S. | | | ±0,048 |
| Comprimate de chinidină | 270,7 | 47 | 3,53 |
| D.S. | | | ±0,012 |

Avînd în vedere toate aceste considerente, am continuat cercetările noastre pe o serie de forme farmaceutice, şi anume : capsule gelatinoase, mucilagiu de gumă arabică şi tragacantă, granulate şi tablete, în scopul introducerii metodei R.M.N. în impulsuri pentru determinarea umidităţii la produsele farmaceutice.

S-a urmărit, de asemenea, variaţia umidităţii la capsulele gelatinoase, pe un interval de 45 de zile.

## BIBLIOGRAFIE


1. ABRAHAM A. — The Prnciples of Nuclear Magnetism, Oxford, Clarendon Press, New York, 1961.
2. ANDREW E. R. — Nuclear Magnetic Rezonance, University Press, Cambridge, 1955.
3. DENISA MIHELE, V. STĂNESCU, ANA MARIA DUMITRESCU — Al VII-lea Congres naţional de farmacie, Bucureşti, 1979, p. 261.
4. LUCREŢIA ISTRĂTESCU GUŢI — Caiet de lucrări practice, partea a IV-a, Litografia I.M.F., 1971, p. 48.
5. MIHELE V., DENISA MIHELE — *Stud. Cercet. Fiz.*, 1975, 27, 10.
6. STERU M. — Tehnique de l'ingénieur. Mesures et analyses, Ed. téchniques de l'ingénieur, Paris, 1964, p. 2 410.
7. TOURÉ P., PUISEUX F., DUCHÊNE D., TAKEDIN M. — *J. Pharm. Belg.*, 1976, *31*, 3, 295.
8. URSU I. — Rezonanţă electronică de spin, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1975.
9. WEISSE H. — N.M.R. Spectroscopy in the Food Industry, Aplication Note, Kalsruhe, Germany.
10. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 471, 474.



Articol intrat în redacţie la 5.VI.1981

Indicele de clasificare : 615.44:616—073.812

# Sumarul
# pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1981


Pag.

## Tehnică farmaceutică

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Mariana Vasilescu, Iulia Vasiliu, P. Gherasim, V. Clipa — *Cercetări privind disponibilitatea nistaninei dn dispersiile solide cu polivinilpirolidonă în preparate formaceutice lichide. Nota II* . . . . . 19

Denisa Mihele, V. Stănescu, V. Mihele — *Determinarea umidităţii la amidon prin metoda redestructivă a rezonanţei magnetice nucleare în impulsuri comparativ cu metodele clasice* . . . . . 85

Natalia Stavri, C. Radu, Georgeta Grosu, Erica Ninuţan — *Siropul de patlagină. Aspecte microbiologice* . . . . . 117

S. Leucuţa, D. Benţe-Herman — *Influenţa unor factori tehnologici asupra vitezei de dizolvare in vitro a digoxinei* . . . . . 161

S. Leucuţa, R. Pop, T. Stefani-Thiess, A. Topală — *Farmacocinetica aspirinei stabilită in vitro cu ajutorul unui model farmacocintetic monocompartimentat* . . . . . 167

I. Kiss, A. Blaszek-Bodd, I. Imecs — *Controlul stabilităţii cloramfenicolului in forme farmaceutice prin determinări cromatografice şi electrofactice* 179

Gh. Suciu, Aurelia Rub-Saidac, Laurenţia Ilea, Maria Şerban — *Cercetări asupra testării capacităţii de penetrare a unor baze de unguent emulgatoare* . . . . . 239

Denisa Mihele, St. Tămăşdan — *Determinarea umidităţii la diferite forme farmaceutice prin R.M.N. în impulsuri* . . . . . 247

## Botanică-farmacognozie

V. Năstasă, Elena Sîrghie, Rodica Cuciureanu — *Studiul poluării cu substanţe fitofarmaceutice (pesticide) a unor plante medicinale de pe teritoriul Moldovei în ultimii ani* . . . . . 1

Doina Albulescu, Constantina Gavrilă-Dinu — *Cercetări privind antocianozidele din florile de Salvia splendens Ker-Gawl* . . . . . 25

Maria-Magdalena Molnar, I. Popa — *Cercetarea cromatografică a unor glicozizi cardenolidici* . . . . . 37

Viorica Istudor, Monica Măntoiu, I. Bădescu — *Cercetări privind realizarea unui preparat de tip „instant" (Ulcovex) în ulcerul gastric şi duodenal. Nota I. Contribuţii la studiul chimic al produsului Calendutae flores, obţinerea extractului de tip „instant" şi stabilirea metodologiei de control a acestuia* . . . . . 41

Viorica Istudor, Aurelia Cristea, D. Lupuleasa — *Cercetări privind reformularea ceaiurilor gastrice* . . . . . 49

M. Tămaş, Lucia Grecu, M. Roşca — *Cercetări asupra saponinelor triterpenice din Viola tricolor L.* . . . . . 99

G. Rácz, I. Mathé — *Caracterizarea mucilagiului din Malva verticillata şi Malva crispa* . . . . . 153

A. Ionică, Maria Alexandru, Gh. Zuchi, Marilena Nedelcu — *Contribuţii la studiul acţiunii pe celula vegetală a unor compuşi din seria monoesterilor α-aminoalchilfosfonici* . . . . . 197

Pag.

## Științe biologice


Aurelia Cristea — *Cercetări asupra acțiunii anestezice locale a unor 2-(p-x-felin)-5-y-4-(-dietil aminocarbetoxi)-tiazoli* . . . . . 55

St. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele — *Acțiune asupra secreției gastrice a extractelor din flores, Chamonillae flores și Strobuli lupuli* 71

J. R. Chantres, C. Sainz Villanueva, E. Artero, M. Ortega-Mata — *Interaction entre la lecitine Myrtus communis et vesicules de phospholipide* 77

Robert K. Vander Meer, Emanuel Merdinger, Clifford S. Lofgren — *Studii bochimice recente privind furnica Solenopsis invicta* . . . . . 145

Denisa Mihele, Elena Cristea — *Variația timpului de relaxare spinrețea $T_1$ pe diferite organe de animal sub influența Furosemidului* 183

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko — *Cercetări privind tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.)* . . . . 193

Lucia Murgu, M. Oiță, I. Dogaru — *Noi forme farmaceutice de aspirină. Studiu farmacodinamic experimental* . . . . . 229


## Chimie


D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu, Elena Bădău — *Sinteza unor noi derivați N, N¹-disubstituiți ai tioureei, cu eventuala activitate farmacodinamică* . . . . . 7

Zinaida Cojocaru, Gh. Dănilă, L. Th. Zaiț — *Cercetări în seria metilxantinelor. Nota I. Hidrozidone ale acidului 1,3-dimetil-xanin-7-propionic* 13

Irina Predescu, Paraschiva Bârză, Cornelia Stoica, Elena Cristea — *Contribuții la studiul fizico-chimic al unor medicamente din clasa 1,4-benzodiazepinei. V. Determinarea spectrofotometrică în U.V. a oxazepanului din sînge și din urină* . . . . . 31

Doina Calotescu, Ileana Ungureanu — *O nouă metodă pentru dozarea în mediu neapos a izotiazidei* . . . . . 61

D. Oțeleanu, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor noi derivați N.N'-disubstituiți ai tioureei, cu eventuală activitate farmacodinamică. Nota II* 65

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, V. Zota — *Derivați ai acidului 3,4,5-trietoxibenzoic. Nota II* . . . . . 93

C. Sîrbu, T. Hodișan, S. Gocan, C. Liteanu — *Analiza acetazolamidei prin cromatografia pe strat subțire* . . . . . 105

P. Bârză, I. Predescu, A. Cerbu, I. Cerbu — *O nouă metodă de determinare cantitativă a noraminofenazonei* . . . . . 109

Gh. Z. Vlad, I. Popa — *Separarea electroforetică a cadmiului și dozarea lui cu ajutorul ditizonei* . . . . . 113

Mariana Moisa-Vancu, I. Popa — *Studiul experimental privind reținerea sărurilor de mercur ajutorul schimbătorilor de ioni* . . . . 121

Gh. Morait, Crina Popa — *Contribuții la determinarea analitică a prenilaminei. Studiul fizico-chimic al reacțiilor de precipitare ale premilaminei ch heteropoliacizi (Nota I)* . . . . . 129

V. Zotta, Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, Maria Neacșu — *Derivați ai acizilor alcoxibenzoici. Tioureide ale acidului 3,4,5-trietoxibenzoic III* . . . . . 139

Gh. Morait, V. Turculeț, Alexandra Neagu — *Contribuții la stabilirea de noi metode de dozare a acidului 1-etil-7-metil-1,4-dihidro-ceto-1,8-naftiridin-3-carboxilic* . . . . . 205

C. Drăgulescu, Maria Jitaru, Julia Havlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki — *Compuși coordinativi cu activitate potențial antitumorală. V. Complecși de cobalt și mangan cu aminoacizi* . . 215

Doina Calotescu, Monica Atineu — *Contribuții la studiul determinării complaminului în mediu neapos* . . . . . .


## Toxicologie


Valeria Rădulescu, Ruxandra Drăgan — *Determinarea alcoolilor metilic, etilic și izoproplic în sînge prin cromatografie în fază gazoasă* . . 125

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, E. Bardaș, A. Zeic — *Cercetări toxicologice asupra extractului de Xanthium Spinorum L.* . . . . . 173

Pag.

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Veronica Badea — *Metodă indirectă pentru dozarea spectrofotometrică a mercurului* . . . . . 219

Eufemia Ştefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, T. Stan, Elena Rudăreanu — *Contribuţii la cercetarea clordelazinului în intoxicaţiile chimice (Nota I)* . . . . . 223

## Indexul alfabetic al revistei „Farmacia" pe anul 1981

**A**

Doina Albulescu 25
Maria Alexandru 197
Ecat. Andronescu 173
Vasilica Antonescu 219, 223
Monica Atineu

**B**

Veronica Badea 219
DElena Bădău 7
I. Bădescu 41
D. Bălălău 219, 223
Paraschiva Bârză 31, 109
D. Benţe-Herman 161
A. Blazsek-Bodo 179
E. Bordaş

**C**

Doina Calotescu 61
A. Cerbu 109
I. Cerbu 109
J. R. Chantres 77
Ileana Chiriţă 93, 139
V. Clipa 19
Zenaida Cojocaru 13
Aurelia Cristea 49, 55, 193
Elena Cristea 31, 71, 183
N. Csaki 215
Rodica Cuciureanu 1

**D**

Gh. Dănilă 13
Maria-Agnes Dimitriu 7, 65
D. Dobrescu 193
I. Dogaru 229
Ruxandra Drăgan 125
C. Drăgulescu 215

**E, F**

Elimane Ela Mariko 193

**G**

Eliza Gafiţanu 19
Constantina Gavrilă Dinu 25
P. Gherasim 19
S. Gocan 105
Lucia Grecu 99
Georgeta Grasu 117

**H**

Iulia Havlik 215
T. Hodişan 105

**I, J**

Laurenţia Ilea 239
I. Iniecs 179
A. Ionică 197
I. Iorga
Viorica Istudor 41, 49
Maria Jitaru 215

**K**

J. Kiss 179

**L**

S. Leucuţa 161, 167
C. Liteanu 105
C. Lofgren 145
D. Lupuleasa 49

**M**

I. Máthé 153
Ana Maurer 215
Monica Măntoiu
E. Merdinger 145
Denisa Mihele 71, 85, 183, 247
V. Mihele 85
Al. Missir 93, 139
Mariana Moisa Vancu 121
Maria-Magdalena Molnar 37
Gh. Morait 129, 205
Lucia Murgu 229

**N**

V. Năstasă 1
Maria Neacşu 139
Alexandrina Neagu 205
Marilena Nedelcu 197
Erika Nimiţan 117

**O**

N. Oiță 229
M. Ortega-Mota 77
E. Ortero Aenlee 77
D. Oțeleanu 7, 65

**P**

P. Petcu 173
Septimia Policec 215
R. Pop 167
Crina Popa 129
I. Popa 37, 113, 121
Iuliana Popovici 19
Irina Predescu 31, 109

**R**

G. Racz 153
C. Radu 117
Valeria Rădulescu 125
M. Roșca 99
Aurelia Rub-Saidac 239
Elena Rudăreanu 223

**S, Ș**

C. Sainz-Villanueva 77
C. Sîrbu 105
Elena Sîrghie 1
Jeana Soare 93, 139
T. Stan 219, 223
Natalia Stavri 117
V. Stănescu 85
Cornelia Stoica 31
Gh. Suciu 239
Maria Șerban 239
T. Stefani-Thiess 167
Eufemia Ștefănescu 223

**T**

M. Tămaș 99
St. Tămășdan 71, 247
A. Topală 167
V. Topciu 215
V. Turculeț 205

**U**

Ileana Ungureanu 61

**V**

R. K. Vander Meer 145
Mariana Vasilescu 19
Iulia Vasiliu 19
Gh. Z. Vlad 113

**Z**

L. Th. Zaiț 13
A. Zeic
V. Zota 93, 139
Gh. Zuchi 197

---

DIEZ AGOS MUSZANIKÓN VÁTÁRÉS * KOZAKOV * KOMUNIZACIÓS 1883

# СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Добреску, Аурелия Кристя, Элимане Эла Марико — *Исследования в связи с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом* . . . . . 193

А. Ионикэ, Мария Александру, Г. Зуки, Марилена Неделку — *Вклад в изучение воздействия некоторых соединений из серии аминоалкилфосфоных моноэстеров на вегетационную клетку* . . . . . 197

Г. Мораит, В. Туркулец, Александра Нягу — *Вклад в установление нового метода дозирования 1-этил-7-метил-1,4-дигидро-4-цето-1,8-нафтиридин-3-карбоксиловую кислоту* . . . . . 205

К. Дрэгулеску, Мария Житару, Юлия Хавлик, Ана Наурер, Септимия Поличек, В. Топчиу, Н. Ксаки — *Соединения, координативные с потенциально противоопухолевой деятельностью. У. Соединения кобальта и марганца с аминокислотами* . . . . . 215

Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Вероника Бадя — *Косвенный метод спектрофотометрического дозирования ртути* . . . . . 219

Еуфемия Штефэнеску, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Т. Стан, Елена Рудэряну — *Вклад в исследование хлорделазина при клинических интоксикациях (I)* . . . . . 223

Лучия Мургу, М. Оицэ, И. Догару — *Новые фармацевтические формы аспирина. Экспериментальные фармакодинамические исследования* . . . . . 229

Г. Сучу, Аурелия Руб-Сайдак, Лауренция Иля, Мария Шербан — *Исследования в связи с тестированием способности к пенетрации некоторых основ эмульгирующих мазей* . . . . . 239

Дениса Михеле, Шт. Тэмэшдан — *Определение влажности на различных фармацевтических формах путем импульсного Р.М.Н.* . . . . . 247

**Содержание/по проблемам/журнала „Фармацевтика“ за 1981 г.**

**Алфавитный указатель авторов журиала „Фармацевтика“ за 1981 г.**

**Рефераты**

1982 AUG 12

# SUMAR


Pag.

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Elimane Ela Mariko — *Cercetări privind tratamentul encefalomielitei alergice experimentale (E.A.E.)* . . . . 193

A. Ionică, Maria Alexandru, Gh. Zuchi, Marilena Nedelcu — *Contribuții la studiul acțiunii pe celula vegetală a unor compuși din seria monoesterilor α-aminoalchilfosfonici* . . . . . 197

Gh. Morait, V. Turculeț, Alexandra Neagu — *Contribuții la stabilirea de noi metode de dozare a acidului 1-etil-7-metil-1,4-dihidro-4-ceto-1,8-naftiridin-3-carboxilic* . . . . . 205

C. Drăgulescu, Maria Jitaru, Iulia Havlik, Ana Maurer, Septimia Policec, V. Topciu, N. Csaki — *Compuși coordinativi cu activitate potențial antitumorală. V. Complecși de cobalt și mangan cu aminoacizi* . . 215

T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Veronica Badea — *Metodă indirectă pentru dozarea spectrofotometrică a mercurului* . . . . . 219

Eufemia Ștefănescu, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, T. Stan, Elena Rudăreanu — *Contribuții la cercetarea clordelazinului în intoxicațiile clinice (Nota I)* . . . . . 223

Lucia Murgu, M. Oiță, I. Dogaru — *Noi forme farmaceutice de aspirină. Studiu farmacodinamic experimental* . . . . . 229

Gh. Suciu, Aurelia Rub-Saidac, Laurenția Ilea, Maria Șerban — *Cercetări asupra testării capacității de penetrare a unor baze de unguent emulgatoare* . . . . . 239

Denisa Mihele, St. Tămășdan — *Determinarea umidității la diferite forme farmaceutice prin R.M.N. în impulsuri* . . . . . 247

**Sumarul pe probleme al revistei Farmacia pe anul 1981**

**Indexul alfabetic pe autori al revistei Farmacia pe anul 1981**

**Referate**



„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/58/1981"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1525

41 500

Lei 6